

Nº 3 (4) / 2024

PRACTICE

ОСВІТНЬО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

- Конгрес EPC-2024: новини світової панкреатології
- Складні кістозні ураження печінки: класифікація, діагностика та лікування
- Підходи до корекції відсутності скорочень стравоходу: чи можемо ми зробити краще?



Abbott

ГЕПТРАЛ® —
РЕЗУЛЬТАТ, ЯКИЙ МОЖНА
ПОБАЧИТИ ТА ВІДЧУТИ
ВЖЕ НА 7Й ДЕНЬ ТЕРАПІЇ*^{1,2}

Гептрал®
Адеметіонін



відновлює структуру та функції печінки²⁻⁵



забезпечує детоксикацію та антиоксидантний захист^{4,7}



усуває гепатогенну втому** і покращує самопочуття^{2,4,6,7}



Реєстраційні посвідчення МОЗ України: № UA/6993/01/02 дійсне безстроково; № UA/6993/02/02 дійсне безстроково.

[illegible]

Зонаційний вплив лікарського препарату може відігравати роль наведеного художнього зображення.

Вислуг на взаємні змінення в різних біохімічних показниках печінки та патологічного ґнію, як одного з симптомів БПХ, з 7-го дня терапії.

Патологічна втомка як один з симптомів БПХ та ХПН.

АЛТ – аланінамінотрансфераза; АСТ – аспартатамінотрансфераза; БПХ – внутрішньочеревний холестаз; ХПН – хронічне запалення печінки

Література

1. Forelli G et al. 5-oxendolymethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: a field trial. *Current Therapeutic Research* 1999; 60(6): 335-348.

2. Frezza et al. 5-oxendolymethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis: A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2001; 120(2): 399-406.

3. Frezza et al. 5-oxendolymethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis: A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2001; 120(2): 399-406.

intrahepatic cholestasis: A systematic review. *World Journal of Hepatology*. 12. 46-63. 10.4254/wjh.v12.i2.46. 4. "Роковая цепочка" и адemetонин / Н. Б. Губергриц, П. Г. Фоменко, О. А. Голубева, Г. М. Лукашевич, Н. В. Белыева, А. А. Ангилалов // Современная гастроэнтерология. - 2014. - № 4. - С. 106-120. 5. Manzillo, G., Piccinino, F., Surrenti, C. et al. Multicentre Double-Blind Placebo-Controlled Study of Intravenous and Oral S-Adenosyl-L-Methionine (SAMe) in Cholestatic Patients with Liver Disease. *Drug Invest (Suppl 4)*. 90-100 [1992]. <https://doi.org/10.1007/BF03258369>. 6. Swain M., Jones D. Fatigue in chronic liver disease: New insights and therapeutic approaches // *Wiley Online Library*. - 2018. <https://doi.org/10.1111/hfl.13919>. 7. Инструкция для медицинского заведения/ лекарственного средства гептрал® (HEPTRAL®).

За додатковою інформацією звертайтеся до «ТОВ Абботт Україна» 01010, м. Київ, вул. Князів Острозьких, 32/2, 7-й поверх
тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81

UKR7279765

Мезим®

капсули 10000/25000

порошок із підшлункових залоз (свиней)



ДЛЯ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ ПАНКРЕАТИЧНИМИ ФЕРМЕНТАМИ

При порушеннях екзокринної функції підшлункової залози,
що супроводжуються порушенням травлення.²

Інформація про безрецептурний лікарський засіб для фахівців охорони здоров'я.

МЕЗИМ® капсули 10000/25000. **Склад:** діюча речовина: порошок з підшлункових залоз (свиней); МЕЗИМ® капсули 10000: 1 капсула тверда містить порошок з підшлункових залоз (свиней) 153,5 (98,3-178,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10000 ОД ЄФ (одиниці Європейської фармакопії), мінімальну амілолітичну активність 9000 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 500 ОД ЄФ; МЕЗИМ® капсули 25000: 1 капсула тверда містить порошок з підшлункових залоз (свиней) 356,1 (245,6-446,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД ЄФ, мінімальну амілолітичну активність 22500 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД ЄФ. **Показання** МЕЗИМ® капсули 10000/25000. Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання** МЕЗИМ® капсули 10000/25000. Підвищена чутливість до діючої речовини, мяса свиней (алергія на свинину) або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Гострий панкреатит або хронічний панкреатит у стадії загострення. Проте, якщо розлади травлення зберігаються, епізодичний прийом препарату є доцільним у фазі затухаючого загострення при розширенні дієти. **Спосіб застосування та дози.** Дозу потрібно підбирати індивідуально, відповідно до тяжкості порушення травлення та кількості жирів, що входять до складу їжі. Рекомендована доза на прийом їжі: 2-4 капсули препарату МЕЗИМ® капсули 10000 (відповідає 20000-40000 ОД ЄФ ліпази) або 1 капсула препарату МЕЗИМ® капсули 25000 (відповідає 25000 ОД ЄФ ліпази). Зазвичай рекомендованою дозою є доза ліпази 20000-50000 ОД ЄФ на прийом їжі, але залежно від виду їжі, а також від ступеня тяжкості розладів травлення доза препарату може бути більшою. **Побічні реакції** МЕЗИМ® капсули 10000/25000. Дуже рідко: біль у животі, нудота, діарея, дискомфорт у животі, блювання та інші. Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією² для медичного застосування лікарського засобу МЕЗИМ® капсули 10000/25000 затв. наказом МОЗ України від 25.02.2020 No 527, а саме з повним переліком побічних ефектів і особливостей застосування.

¹ Eurand Minitabs - the innovative application formula of a pancreatic enzyme complex (Panngrol 10,000, 25,000). Kolodziejczyk MK, Zgoda MM Polim. Med.2010;40(2):21-8. ² Інструкція для медичного застосування лікарського засобу МЕЗИМ® капсули 10000/25000 затв. наказом МОЗ України No 527 від 25.02.2020 РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02. UA-Mez-02-2024-V1 _press. Затв. 23.02.2024.

ВИРОБНИК - БЕРЛІН ХЕМІ АГ, Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.

Адреса Представництва «Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ» - м.Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: +38(044)494-33-88.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Засновники: ГО «Українська гастроентерологічна асоціація»,
Полтавський державний медичний університет
Випускається з грудня 2023 року

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

І.М. Скрипник
(президент ГО «Українська
гастроентерологічна асоціація»,
проректор з науково-педагогічної
роботи та післядипломної освіти,
професор кафедри внутрішньої
медицини № 1 Полтавського
державного медичного університету,
доктор медичних наук, професор)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Г.А. Анохіна (м. Київ)
М.Ю. Бабаніна (м. Полтава)
О.Є. Гриднєв (м. Харків)
Н.Б. Губергріц (м. Одеса)
А.Е. Дорофєєв (м. Київ)
Н.В. Драгомирецька (м. Одеса)
В.М. Ждан (м. Полтава)
Л.В. Журавльова (м. Харків)
М.П. Захараш (м. Київ)
Т.І. Коваль (м. Полтава)

О.В. Колеснікова (м. Харків)
Г.С. Маслова (м. Полтава)
Г.В. Осьодло (м. Київ)
І.Г. Палій (м. Вінниця)
С.М. Ткач (м. Київ)
Н.В. Харченко (м. Київ)
Г.Д. Фадєєнко (м. Харків)
О.І. Федів (м. Чернівці)
О.Ю. Філіппова (м. Дніпро)
О.В. Швець (м. Київ)
М.Б. Щербиніна (м. Дніпро)

ДИЗАЙН

Рекламна агенція **DoctorStar**
www.doctorstar.com.ua

ДРУК: ТОВ «Вістка», вул. Соловцова Миколи, 2, офіс 38/1, м. Київ, 01014, Україна

Підписано до друку 13.09.2024 р.
Загальний наклад 6 100 прим.

Виходить 4 рази на рік





Красива осінь вишиває клени
Червоним, жовтим,
срібним, золотим.

А листя просить:
— Виший нас зеленим!

Ми ще побудем, ще не облетим.

А листя просить:
— Дай нам тої втіхи!

Сади прекрасні, роси — як вино.

Ворони п'ють надкльовані горіхи.

А що їм, чорним? Чорним все одно.

Ліна Костенко



У номері:

АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ

- 5 Біомаркери при запальних захворюваннях кишечника: практичний посібник. Частина 1
- 39 Діагностика сегментарного коліту, асоційованого з дивертикульозом: ендоскопічного огляду недостатньо

ДОСЛІДЖЕННЯ

- 10 Симптоми, тягар хвороби та нерозв'язані проблеми осіб, які живуть з екзокринною недостатністю підшлункової залози: огляд досвіду пацієнтів

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- 13 Рекомендації Європейської організації з хвороби Крона та неспецифічного виразкового коліту щодо позакишкових проявів запальних хвороб кишечника. Частина 2

КОНГРЕС

- 17 Конгрес ЕРС-2024: новини світової панкреатології
- 23 Скринінг колоректального раку: положення сучасних настанов

ЛАБІРИНТ ЗНАНЬ

- 28 Комбінація альверину/симетикону при синдромі подразненого кишечника: патогенетичні впливи та доказовість

GASTROREVIEW

- 42 Складні кістозні ураження печінки: класифікація, діагностика та лікування
- 52 Підходи до корекції відсутності скорочень стравоходу: чи можемо ми зробити краще?

БІОМАРКЕРИ ПРИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ КИШКІВНИКА: ПРАКТИЧНИЙ ПОСІБНИК

ЧАСТИНА 1

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Тетяна Можина



Запальні захворювання кишківника (ЗЗК), серед яких основними є виразковий коліт (ВК) та хвороба Крона, є хронічною імуніопосередкованою патологією, що уражає шлунково-кишковий тракт (ШКТ) [1, 2]. Точна причина виникнення ЗЗК залишається невідомою, але вважається, що вони виникають в осіб із генетичною схильністю, коли тригер докліля ініціює неадекватну імунну відповідь кишківника [3].

Золотим стандартом оцінювання активності ЗЗК є ендоскопія (колоноскопія) [7], але ця процедура є дорогою, інвазивною з відповідними ризиками для пацієнта. Тому нині для неінвазивного оцінювання активності хвороби, відповіді на лікування, прогнозування рецидиву активно використовують біомаркери. Національний інститут охорони здоров'я визначає біомаркери як «показники, що об'єктивно вимірюються й оцінюються як маркери нормальних біологічних і патологічних процесів або фармакологічних відповідей на терапевтичне втручання» [8].

Біомаркери отримують із різних джерел, включаючи сироватку, сечу, кал або тканини. Хоча кількість біомаркерів, доступних для клініцистів, останніми роками збільшилася, особливо завдяки розвитку метаболоміки, геноміки та протеоміки, не всі біомаркери є корисними або доступними для лікарів у повсякденній практиці [9-12]. Ідеальний біомаркер є чутливим і специфічним до окремої хвороби, доступний без необхідності інвазивного отримання, стосується основної патофізіології, змінюється у відповідь на лікування, корисний для прогнозування, економічно виправданий, прийнятний для пацієнта [13]. Для клініцистів існують важливі додаткові характеристики: доступність, час виконання та надійність аналітичного методу, що використовується.

Хоча пошук оптимального біомаркера при ЗЗК триває, в сучасній клінічній практиці найдоступнішими біомаркерами є С-реактивний білок (СРБ)

у сироватці крові, а також фекальний кальпротектин (ФКП). Використання інших фекальних маркерів, як-от фекального лактоферину, є менш поширеним. СРБ та ФКП часто використовуються лікарями первинної ланки для диференційної діагностики між ЗЗК та синдромом подразненого кишківника (СПК) [14], а також спеціалістами з лікування ЗЗК для оцінювання симптомів, моніторингу відповіді на терапію.

Усі біомаркери мають індивідуальні переваги й обмеження, їх ефективно клінічне використання потребує ретельної інтерпретації. Ми представляємо оповідальний огляд сучасної літератури з метою створення практичного посібника для лікарів, а також аналізу використання нових біомаркерів ЗЗК у майбутньому.

С-РЕАКТИВНИЙ БІЛОК

▣ СРБ та запальна відповідь

Відкритий у 1930-х роках СРБ є пентамерним білком гострої фази, який переважно синтезується в печінці, а також гладкою мускулатурою, лімфоцитами, адипоцитами, макрофагами й ендотеліальними клітинами [18]. У відповідь на інфекційні подразники / пошкодження тканин виробляються цитокіни, включаючи інтерлейкін-6 (ІЛ-6), ІЛ-1β, що призводить до секреції СРБ гепатоцитами в плазму крові. СРБ зв'язується з молекулами C1q, активуючи шлях комплементу, а також з'єднується

через Fc-рецептори з IgG, що призводить до вивільнення прозапальних цитокінів [19]. Він також відіграє роль у вродженому імунитеті, зв'язуючись із фосфохоліном, що експресується на поверхні бактерійних клітин, активуючи комплемент-індукований фагоцитоз і апоптоз. Доведено, що циркулювальний СРБ розпадається на мономерні субодиниці, які можуть чинити прозапальну дію завдяки активації моноцитів, ендотеліальних клітин, тромбоцитів і нейтрофілів [20]. Сироваткова концентрація СРБ може збільшуватися в 1000 разів протягом 24-72 годин після впливу деяких бактерійних агентів, але після припинення дії подразника його рівень швидко знижується протягом 18-20 годин [18]. СРБ підвищується при багатьох запальних захворюваннях, у тому числі при ревматоїдному артриті, серцево-судинних захворюваннях, ЗЗК.

СРБ широко доступний для лікарів первинної та вторинної ланок, результати його вимірювання готові протягом декількох хвилин – годин, він прийнятний для пацієнтів та економічно виправданий для оцінювання запалення (рис. 1). СРБ як біомаркер ЗЗК має декілька обмежень через недостатню специфічність, оскільки його експресія значно зростає при численних інфекційних/запальних захворюваннях, що обмежує його корисність

у диференційній діагностиці ЗЗК й інших патологій. У разі ЗЗК СРБ переважно використовують як доповнення до результатів клінічних та ендоскопічних обстежень.

▣ СРБ у діагностиці ЗЗК

СРБ часто використовується на етапі первинної медичної допомоги для скринінгу запальної патології; щодо скарг із боку ШКТ: він допомагає розрізнити запальні й функціональні хвороби [21]. Однак огляд показав, що ≈25% пацієнтів з активною ХК не мають відповідних змін СРБ, а ранні дослідження, проведені в лікарні St. Mark's Hospital (Велика Британія), виявили, що підвищений рівень СРБ мають лише 50% пацієнтів із ВК [22]. Генетичний поліморфізм вважають джерелом варіабельності СРБ у різних пацієнтів [23]. Отже, виключення ЗЗК не має ґрунтуватися лише на нормальному рівні СРБ, а поєднуватися з клінічними даними, значенням інших маркерів із кращою чутливістю.

▣ СРБ у моніторингу хвороби

В осіб із підтвердженим діагнозом ЗЗК СРБ широко використовують як неінвазивний маркер

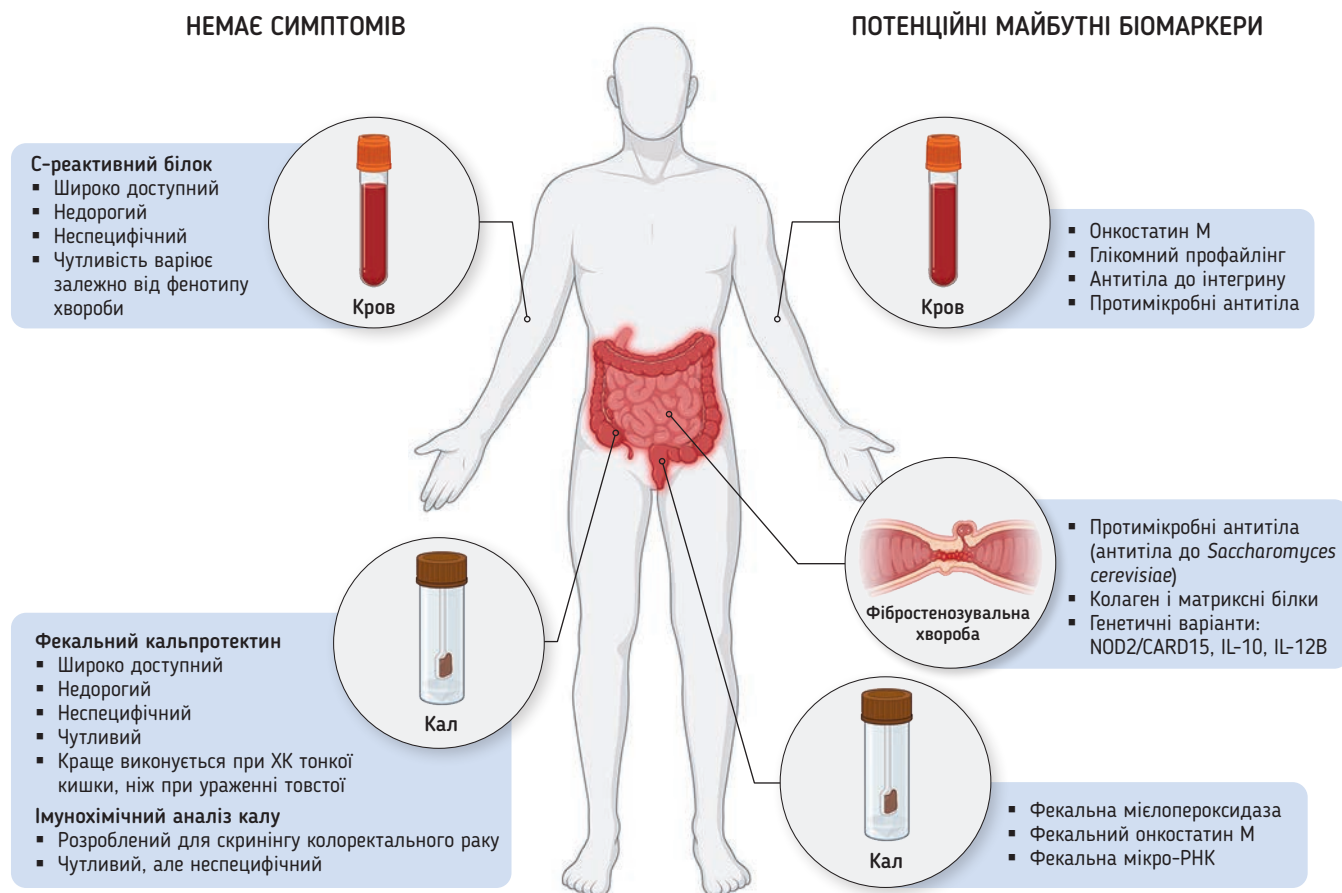


Рис. 1. Сучасні та майбутні біомаркери ЗЗК

для оцінювання активності хвороби. Однак його точність залежить від багатьох клінічних чинників, у тому числі від того, страждає пацієнт на ВК або ХК, а також тривалості хвороби [24, 25]. Кореляція між активністю захворювання та СРБ сильніша при ХК, ніж у разі ВК [26]; однак вона залежить від тяжкості й локалізації хвороби.

СРБ має вирішальну роль в оцінюванні тяжкості перебігу гострого ВК (ГВК) разом із клінічними, рентгенологічними й ендоскопічними даними. Настанова Європейської організації з вивчення ХК та коліту (ЕССО) стверджує, що значне підвищення рівня СРБ >30 мг/л разом із кров'янистою діареєю, частотою випорожнень >6 разів на добу свідчить про ГВК; такі пацієнти потребують госпіталізації для інтенсивного лікування внутрішньовенними стероїдами, інфліксимабом або циклоспорином [32].

Співвідношення СРБ до індексу альбуміну (СІА) визначене як корисний біомаркер у разі ГВК; СІА $>0,85$ на 3-й день госпіталізації прогнозує стероїдорезистентний ГВК та необхідність призначення рятувальної терапії [36]. Значення СІА $>0,37$ під час випуски в пацієнтів, які відповіли на лікування, свідчило про високу ймовірність проведення колектомії протягом 12 місяців [37]. Отже, СРБ залишається ключовою частиною загальної клінічної оцінки, прийняття рішень щодо ескалації лікування та необхідності хірургічного втручання при ГВК.

▣ СРБ в оцінюванні відповіді на лікування

Значна частина пацієнтів із ХК не мають підвищеного рівня СРБ, незважаючи на клініко-ендоскопічну активність хвороби, тому СРБ не є корисним інструментом моніторингу в цих пацієнтів. Загалом стійко підвищений рівень СРБ асоціюється з неефективністю терапії [38, 39], тоді як його зниження корелює з клінічною відповіддю [40, 41].

Доведено, що навіть у безсимптомних пацієнтів персистування підвищеного рівня СРБ асоціюється з вищою частотою госпіталізації [28]. Персистивний СРБ може бути індикатором необхідності подальшого обстеження та перегляду лікування у хворих на ХК.

▣ СРБ у прогнозуванні післяопераційних рецидивів

Існують суперечливі дані щодо здатності СРБ прогнозувати післяопераційний рецидив у разі ХК. Дослідження, проведене в невеликій когорті ($n=12$), довело, що стійке підвищення рівня СРБ асоціюється з післяопераційним рецидивом [45]. Персистивний СРБ може просто відображати агресивніший і тяжчий перебіг хвороби, що, як відомо, є чинником ризику післяопераційного рецидиву.

▣ Структура та функції ФКП

Уперше виявлений у 1980-х роках ФКП є неінвазивним фекальним біомаркером, який дає змогу виявити запалення кишківника [47, 48]. Кальпротектин (КП) є частиною висококонсервативного сімейства кальцієзв'язувальних білків S100 лейкоцитів, що складається з двох мономерів – S100A8 та S100A9 [49]. Мономери можуть утворювати гетеродимери й тетрамери кальцієзалежним чином, причому кожен гетеродимер має сайти зв'язування з перехідними металами [50]. КП у великій кількості міститься в цитозолі нейтрофілів і експресується моноцитами, дендритними клітинами, активованими макрофагами та плоским епітелієм слизової оболонки [47]. Під час запалення експресія КП індукується бактерійними ліпополісахаридами, фактором некрозу пухлин- α й ІЛ-1 β [51, 52].

▣ ФКП у діагностиці ЗЗК

Дослідження на здорових людях установили нормативні значення ФКП у діапазоні 10-50 мкг/г, хоча цей показник дещо варіює залежно від досліджуваної популяції та використаного аналізу [59, 60]. Із розвитком можливостей виявлення ФКП цей показник став першим фекальним біомаркером, за допомогою якого запальні хвороби ШКТ відрізняють від незапальних [21, 61]. Визначення ФКП є недорогим, широко доступним методом дослідження для закладів первинної та вторинної медичної допомоги; сам ФКП залишається стабільним за кімнатної температури в калі щонайменше 3 дні, що зменшує складності обробки та транспортування зразків (рис. 2) [62].

ФКП корелює з кількістю нейтрофілів у просвіті кишківника, втім, хоча є чутливим у виявленні запалення кишківника, не здатний розрізнити етіологію запалення. ФКП підвищується при інфекційному гастроентериті та корелює з тяжкістю хвороби при сальмонельозі, *Campylobacter*, *Clostridia* [63-65]. Підвищені рівні ФКП можуть спостерігатися при злоякісних пухлинах товстої кишки [66], дивертикулярній хворобі [67], некротичному ентероколіті [68], хворобі «трансплантат проти хазяїна» [69], ентеропатії, спричиненій нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) [70]. Високий рівень ФКП може спостерігатися при некишковій патології (декомпенсований цироз печінки [71], пневмонія [72]), імовірно, внаслідок зміни кишкової мікробіоти та бактерійної транслокації.

Незважаючи на недостатню специфічність, ФКП корисний для виключення широкого спектра ЗЗК. Це робить його особливо корисним для первинної медичної допомоги, де тестування ФКП рекомендовано національними настановами для диференційної діагностики між СПК та ЗЗК [73]. Рівень ФКП >50 мкг/г у двох випадках вважається підставою для подальшого інвазивного обстеження за допомогою колоноскопії; нещодавній метааналіз установив сукупну чутливість і специфічність ФКП у діагностиці ЗЗК при цьому пороговому значенні, які становили, відповідно, 85,8 та 91,7% [74]. Вищі рівні (>250 мкг/г) можуть указувати на активне запалення кишківника [75]; однак інтерпретацію дещо підвищеного вмісту ФКП треба проводити обережно через здатність різних препаратів (інгібітори протонної помпи [77], НПЗЗ [70], глюкокортикоїди [78], леводопа [79]) індукувати експресію КП.

📌 ФКП у моніторингу хвороби

ФКП корелює з ендоскопічною активністю ЗЗК, особливо на тлі запалення товстої кишки; низькі рівні спостерігаються в пацієнтів з ендоскопічною та гістологічною ремісією [80, 81]. ФКП перевершує

СРБ у прогнозуванні ендоскопічної активності хвороби [82], дедалі частіше використовується в пацієнтів із клінічною ремісією для прогнозування рецидиву хвороби, моніторингу відповіді на терапію при активному захворюванні. Дослідження «Вплив жорсткого контролю лікування ХК» продемонструвало, що підхід «лікувати до досягнення мети», заснований на результатах ФКП, є кращим за підвищення активності лікування лише з огляду на симптоми [83]. Міжнародна організація з вивчення ЗЗК опублікувала рекомендації в рамках консенсусу «Вибір терапевтичних мішеней у разі ЗЗК», згідно з яким метою лікування є цільовий показник ФКП <150 мкг/г [7].

ФКП >150 мкг/г може прогнозувати післяопераційний рецидив ХК з чутливістю $\approx 70\%$ [88], хоча сучасні настанови рекомендують проведення колоноскопії через 6 місяців після операції для візуалізації анастомозу та розрахунку прогностичного бала (шкала Rutgeerts) для визначення подальшого лікування. ФКП є вірогідним методом оцінювання активності хвороби у вагітних із ЗЗК [89]. Багато клініцистів використовують як СРБ, так і ФКП для оцінювання активності ЗЗК у рутинній клінічній практиці. Дослідження підтверджують, що поєднання

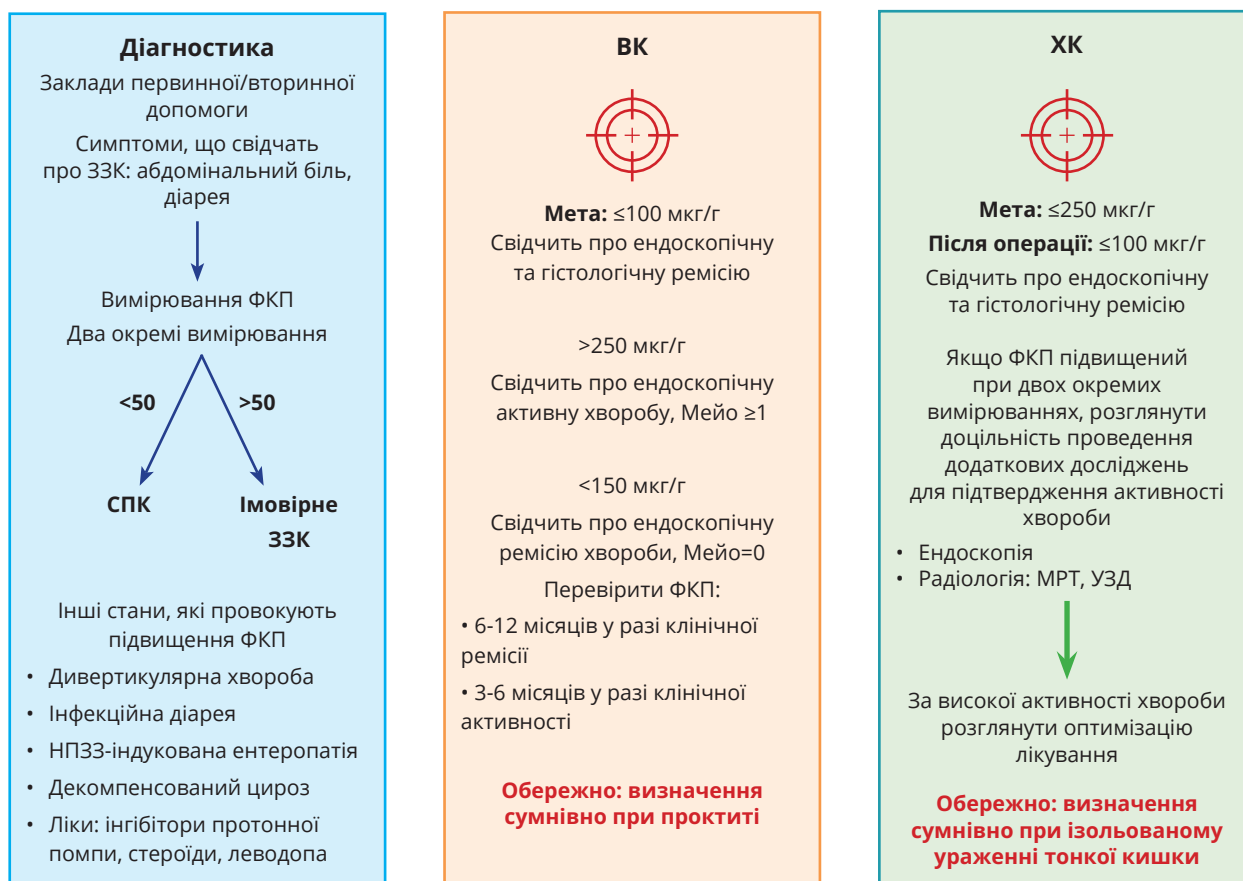


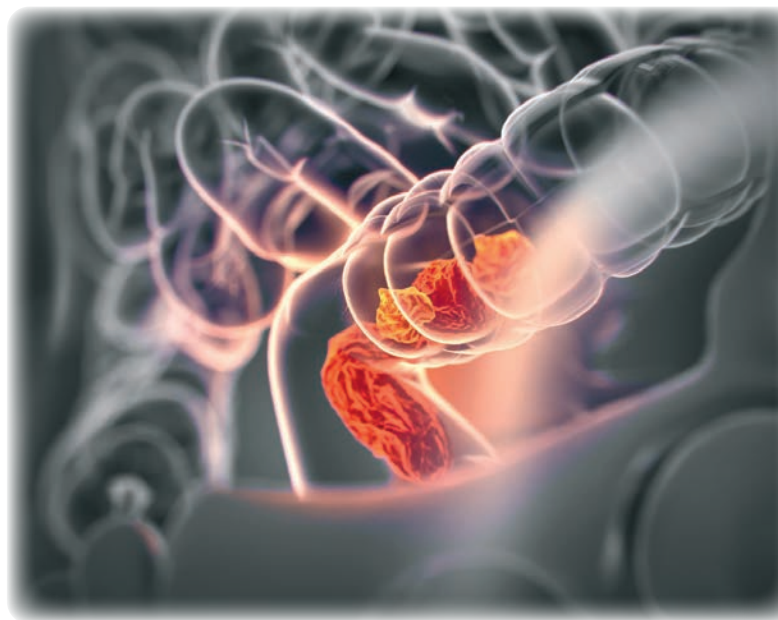
Рис. 2. Посібник із використання й інтерпретації дослідження ФКП у клінічній практиці

доступних біомаркерів є ефективною стратегією моніторингу хвороби, оскільки підвищення СРБ та ФКП краще прогнозують результати лікування інфліксимабом, аніж використання лише одного з цих маркерів [84, 90].

▣ Імунохімічний аналіз калу

Імунохімічний аналіз калу (ІАК) вимірює вміст гемоглобіну в калі за допомогою специфічних антитіл; він широко використовується на етапі первинної медичної допомоги для прогнозування ризику розвитку колоректального раку та необхідності проведення ендоскопічного обстеження [105, 106]. ІАК чутливо виявляє запалення слизової оболонки та приховану внутрішньопорожнинну крововтрату, що розкриває його роль як потенційного біомаркера при ЗЗК [107-109]. Проспективне дослідження продемонструвало, що одночасний рівень ІАК <100 нг/мл і ФКП <250 мкг/г є сильним прогностичним чинником загоєння слизової оболонки; кращі показники зафіксовано при ВК, ніж у разі ХК [110].

Як у випадку з ФКП, обмеженням ІАК є його недостатня специфічність, оскільки підвищення значень ІАК також спостерігається при системних запальних захворюваннях та інших запальних



патологіях ШКТ, колоректальному раку [112]. ІАК не є ефективним дослідженням для виявлення ХК тонкої кишки порівняно із ЗЗК товстої кишки [110]. ІАК застосовується для виявлення колоректальних злоякісних неоплазій, він є менш чутливим маркером для виявлення правобічних уражень товстої кишки [113].

Література

Clough J., et al. Biomarkers in inflammatory bowel disease: a practical guide. *Ther. Adv. Gastroenterol.* 2024 May 9; 17. doi: 10.1177/17562848241251600.

СИМПТОМИ, ТЯГАР ХВОРОБИ ТА НЕРОЗВ'ЯЗАНІ ПРОБЛЕМИ ОСІБ, ЯКІ ЖИВУТЬ З ЕКЗОКРИННОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ: ОГЛЯД ДОСВІДУ ПАЦІЄНТІВ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ) характеризується мальдигестією макро- та мікронутрієнтів унаслідок відносної нестачі функціональних панкреатичних ферментів у зв'язку зі зниженням синтезу або секреції, порушенням їхнього змішування з харчовою грудкою чи інактивацією. Ключовими симптомами ЕНПЗ є стеаторея, зниження маси тіла, вітамінодефіцити та мальнутриція. Тривала мальнутриція має виражений несприятливий вплив на загальне здоров'я пацієнтів і асоціюється з підвищеною смертністю серед осіб із хронічним панкреатитом (ХП) унаслідок зростання загального ризику раку, інфекцій і кардіоваскулярних подій. У зв'язку з цим рано діагностувати ЕНПЗ та відповідним чином її лікувати потрібно не лише для полегшення симптомів, а й для зниження ризику довготермінових ускладнень.

Оскільки симптоми ЕНПЗ є неспецифічними та часто збігаються із симптомами інших шлунково-кишкових патологічних станів, багатьом пацієнтам з ЕНПЗ нерідко встановлюють неправильний діагноз. Навіть у разі правильно встановленого діагнозу значна частка пацієнтів не отримують належних доз ферментозамісної терапії (ФЗТ). Відповідно, в цих пацієнтів зберігається ціла низка несприятливих симптомів, здатних погіршувати якість життя.

Автори статті проаналізували наукову літературу, присвячену досвіду пацієнтів, що живуть з ЕНПЗ, з акцентом на шлунково-кишкові симптоми, абдомінальний біль, якість життя, емоційний стан (тривожність, депресія), загальний тягар хвороби та нерозв'язані проблеми. Науковці також проаналізували застосування ФЗТ для лікування ЕНПЗ.

ДОСВІД ПАЦІЄНТІВ

Абдомінальний біль

За даними літератури, абдомінальний біль є одним із найвираженіших симптомів у осіб з ЕНПЗ, хоча відрізнити біль, зумовлений ЕНПЗ, від болю, асоційованого з ХП, складно у зв'язку з багатофакторною природою болю в цій популяції пацієнтів.

В опитуванні C.D. Johnson і співавт. (2017) 84% учасників відзначали біль у животі, причому 96% із них – спонтанний. 78% респондентів повідомляли, що біль виникає переважно в ділянці шлунка, хоча особи з муковісцидозом найчастіше скаржилися на біль у верхніх і нижніх квадрантах живота, а пацієнти з ХП – на біль у верхній правій частині живота чи епігастральній ділянці. І пацієнти з ХП, і пацієнти з муковісцидозом відзначали також неабдомінальний біль, але автори дійшли висновку, що з'ясувати наявність зв'язку цього виду болю з ЕНПЗ неможливо.

Дослідження свідчать, що ФЗТ сприяє зменшенню вираженості симптомів ЕНПЗ, зокрема болю в животі, змінам консистенції калу та флатуленції (результати достовірні порівняно з плацебо). Водночас зменшення вираженості абдомінального болю й інших шлунково-кишкових симптомів покращує якість життя.

Шлунково-кишкові симптоми

Найчастішими шлунково-кишковими симптомами, асоційованими з ЕНПЗ, є здуття живота, флатуленція, зміни частоти дефекації та консистенції калу (діарея, стеаторея, різкий неприємний запах калу, збільшення частоти дефекацій, невідкладні позиви до дефекації) й рідше нудота та здуття.

Численні дослідження продемонстрували, що ФЗТ достовірно покращує всмоктування жирів, водночас зменшуючи їх екскрецію, а також нормалізує частоту дефекацій і консистенцію калових мас. Однак у разі тяжкої недостатності підшлункової залози стеаторею може бути складно подолати навіть за допомогою належних доз ФЗТ у зв'язку зі складною природою процесів травлення й обмеженнями екзогенного введення травних ферментів, через які ФЗТ може забезпечити зниження мальдигестії жирів лише на 60-70%.

Окрім ФЗТ, з метою уникнення подальшого ушкодження тканин підшлункової залози пацієнтам рекомендовано модифікувати харчові звички та спосіб життя, включаючи відмову від куріння та споживання алкоголю. Традиційно при ЕНПЗ рекомендовано застосовувати низькожирову дієту з метою зменшення стеатореї, однак у сучасних дієтологічних настановах від цієї поради відмовилися, оскільки її дотримання здатне посилити асоційовані з ЕНПЗ зниження ваги та дефіцити жиророзчинних вітамінів. Консультуючи пацієнта щодо харчування, слід надати поради щодо споживання достатньої кількості калорій і нормального вмісту жирів.

Якість життя

Якість життя, пов'язана зі станом здоров'я (ЯЖПСЗ), – це багатовимірна концепція, що узагальнює вплив фізичного, психічного, емоційного та соціального здоров'я на якість життя. Показник ЯЖПСЗ є важливим для оцінювання впливу хвороби на стан людини та контролю ефективності лікування: саме покращення ЯЖПСЗ вважається детермінантою терапевтичних переваг фармакотерапії.

У пацієнтів із ХП відзначається значне погіршення ЯЖПСЗ. Ретроспективний аналіз показав, що тяжкість абдомінального болю, хронічної панкреатичної діареї/стеатореї, низька маса тіла та неможливість працювати у зв'язку з хворобою незалежно погіршували оцінку фізичного домену ЯЖПСЗ за шкалою SF-36 (36-Item Short Form Health Survey). Ці чинники також найтісніше асоціювалися зі сприйняттям власного здоров'я як поганого, натомість етіологія процесу, тривалість хвороби та зміни морфології підшлункової залози не впливали на ЯЖПСЗ. Що стосується ЕНПЗ, то вона мала несприятливий вплив на всі домени ЯЖПСЗ.

Доказова база свідчить, що ФЗТ покращує ЯЖПСЗ, хоча такий результат було отримано не в усіх дослідженнях: деякі автори зафіксували, що навіть якщо в пацієнта зменшувалася вираженість симптомів, це не покращувало ЯЖПСЗ. Причина цього залишається невідомою, однак, імовірно, вона полягає в тому, що в багатьох пацієнтів симптоми зберігаються, незважаючи на ФЗТ,

а також у складній багатофакторній природі болю при ХП, оскільки в разі ХП тригери болю пов'язані не лише з ЕНПЗ. Окрім того, загальні опитувальники на кшталт SF-36 можуть бути недостатньо чутливими для виявлення хворобоспецифічних змін ЯЖПСЗ у цій популяції пацієнтів.

Коморбідні стани

В осіб з ЕНПЗ відзначають низку частих коморбідностей, зокрема тяжкий/гострий панкреатит, ХП, резекція підшлункової залози й інші втручання на цьому органі, цукровий діабет, синдром подразненого кишківника, целіакія. Усі ці хвороби також потенційно можуть виступати причиною ЕНПЗ.

Клінічні дослідження виявили зв'язок між ЕНПЗ і саркопенією й остеопенією, ймовірно, зумовлений тривалою мальнутрицією та мальабсорбцією. Пацієнтам, які отримують ФЗТ, притаманна достовірно вища мінеральна щільність кісткової тканини за даними двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії.

ЕНПЗ також пов'язана із серцево-судинними хворобами, синдромом надмірного росту бактерій у тонкому кишківнику та нутритивними дефіцитами, що також підвищує захворюваність і смертність за відсутності лікування ЕНПЗ.

ФЗТ

Основними критеріями ефективності ФЗТ у клінічних дослідженнях виступають зміна коефіцієнту всмоктування жирів, маса тіла, ЯЖПСЗ і вираженість клінічних симптомів (стеатореї, частоти дефекацій, консистенції калових мас, абдомінального болю, флатуленції).

Тяжких побічних ефектів ФЗТ виявлено не було; найчастішими небажаними явищами, пов'язаними з лікуванням, були біль у животі, нудота, здуття живота, головний біль і запаморочення.

ОБГОВОРЕННЯ

Публікації останніх років свідчать, що пацієнти активно шукають інформацію щодо ЕНПЗ, причому частина з них самостійно модифікують або скасовують ФЗТ у зв'язку з різноманітними причинами.

Інформації щодо досвіду пацієнтів з ЕНПЗ, їхнього емоційного стану та тягаря хвороби, а також впливу ФЗТ на ці аспекти наразі недостатньо.

Як уже було сказано, абдомінальний біль у разі ХП та ЕНПЗ має складну природу, тому, хоча ЕНПЗ лікується за допомогою ФЗТ, лікування болю при ХП може також включати ендоскопічні та/або хірургічні втручання, а також опіоїдні та неопіоїдні анальгетики. Стандартне лікування ЕНПЗ передбачає поєднання ФЗТ із рекомендаціями щодо харчування.

Дослідження ефективності фармакотерапії ХП свідчать, що ФЗТ зменшує вираженість клінічних симптомів, але смертність пацієнтів із ХП у 3-4 рази перевищує показник загальної популяції, а 20-річна виживаність є меншою за 50%. Вплив панкреоліпази на довгострокові показники смертності дотепер не вивчений.

ЕНПЗ спостерігається приблизно у 85% пацієнтів із муковісцидозом – рідкісною автосомною хворобою, що уражає функцію підшлункової залози та легень із самого народження. У таких пацієнтів у легенях і підшлунковій залозі накопичується густий слиз, що призводить до задишки та перешкоджає секреції панкреатичних ферментів. Стандартне лікування муковісцидозу передбачає фізіотерапевтичні процедури в ділянці грудної клітки, застосування муколітиків, антибіотиків у формі аерозолу та ФЗТ. Пацієнтам із муковісцидозом також рекомендовано підвищити споживання білків і жирів, збільшити калорійність раціону та вживати належну кількість мінералів і вітамінів. Таким хворим притаманний підвищений ризик мальнутриції, а дітям – навіть сповільнення росту, тому ФЗТ є особливо важливою для дітей і молодих осіб. Показано, що ФЗТ покращує всмоктування жирів і азоту та зменшує клінічні прояви муковісцидозу порівняно з плацебо, а профіль безпеки цього методу лікування є сприятливим.

Пацієнти з ХП, які мають нестерпний біль, докази некрозу тканин підшлункової залози або її пухлини, можуть підлягати панкреатектомії. В осіб після часткової або тотальної панкреатектомії ЕНПЗ виникає внаслідок зниження чи повної втрати тканин підшлункової залози. Для цієї категорії хворих ФЗТ є життєво необхідною для підтримки адекватного травлення.

Оскільки ЕНПЗ може бути наслідком гетерогенної групи хвороб, існує потреба в ретельному вивченні впливу ФЗТ на захворюваність і смертність за різних хвороб та їх комбінацій, а також у окремих популяціях пацієнтів (особи з цукровим діабетом, хворі похилого віку, коморбідні пацієнти з поєднанням панкреатичних і позапанкреатичних патологій). Потрібні також дослідження, покликані покращити загальне розуміння ЕНПЗ: її чинників ризику, прогресування та засобів, здатних їй протидіяти. Станом на сьогодні опубліковано лише один конкретизований огляд літератури щодо ЕНПЗ, а саме щодо ЕНПЗ після шлунково-кишкових хірургічних утручань. Автори дійшли висновку, що ЕНПЗ складно діагностувати навіть у цій популяції пацієнтів, і наголосили на важливості належних доз ФЗТ і моніторингу стану пацієнтів.

ВИСНОВКИ

Найвираженішим симптомом ЕНПЗ є абдомінальний біль, який, однак, може бути наслідком фонового ХП, а не самої ЕНПЗ. Іншими симптомами ЕНПЗ виступають здуття живота, флатуленція, діарея, стеаторея, різко неприємний запах калу, підвищена частота дефекацій, невідкладні пози до дефекації, рідше нудота та блювання. ЕНПЗ має несприятливий вплив на всі домени ЯЖПСЗ та часто асоціюється з коморбідними станами. Застосування ФЗТ зменшує абдомінальний біль, а також покращує травлення та всмоктування жирів, водночас знижуючи їх екскрецію. Літературних даних щодо емоційного стану й тягаря хвороби при ЕНПЗ, а також щодо довгострокових ефектів ФЗТ наразі недостатньо.

Одним із найвідоміших препаратів для ФЗТ в Україні є Мезим® («Берлін-Хемі АГ», Німеччина), який представлений цілою лінійкою засобів: кишковорозчинними таблетками в дозі 10 000 та 20 000 Од ліпази, а також твердими капсулами з кишковорозчинними мінітаблетками в дозі 10 000 та 25 000 Од ліпази. Активною речовиною препарату Мезим® є порошок із підшлункових залоз (панкреатин) ссавців, зазвичай свиней, який окрім екскреторних панкреатичних ферментів (ліпази, альфа-амілази, трипсину та хімотрипсину) містить й інші ферменти.

Важливо, що кишковорозчинна оболонка таблеток і мінітаблеток, стійка до дії шлункового соку, захищає чутливі до кислоти ферменти від інактивації при проходженні через шлунок. Лише після досягнення нейтрального або слаболужного середовища в тонкій кишці оболонка розчиняється, вивільняючи ферменти. Мезим® показаний для застосування при порушеннях екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються розладами травлення. Доза препарату Мезим® визначається відповідно до тяжкості наявної недостатності функції підшлункової залози (зазвичай 20 000-40 000 Од ліпази на прийом їжі).

Література

Barkin J.A., Delk T.B., Powell V.J. Symptoms, burden, and unmet needs of patients living with exocrine pancreatic insufficiency: a narrative review of the patient experience. *BMC Gastroenterol.* 2024; 24 (1): 101. doi: 10.1186/s12876-024-03188-w.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ З ХВОРОБИ КРОНА ТА НЕСПЕЦИФІЧНОГО ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ ЩОДО ПОЗАКИШКОВИХ ПРОЯВІВ ЗАПАЛЬНИХ ХВОРОБ КИШКІВНИКА

Частина 2

Підготувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

ДЕФІЦИТ МІКРОНУТРИЄНТІВ

Експертний консенсус рекомендує парентеральне введення гідроксицобаламіну для усунення дефіциту вітаміну B₁₂. Стандартний режим застосування цього препарату для пацієнтів без неврологічних відхилень становить 1000 мкг внутрішньом'язово 3 р/тиж протягом 2 тижнів. За наявності неврологічної симптоматики 1000 мкг гідроксицобаламіну треба вводити через день протягом 3 тижнів або до досягнення покращення; після цього доцільно проводити підтримувальне лікування. У пацієнтів із виразковим колітом і незначним або субклінічним дефіцитом цього вітаміну можна розглянути пероральне застосування ціанокобаламіну (50 мкг/добу протягом 4 тижнів).

У разі фолієводефіцитної мегалобластної анемії фолієву кислоту треба призначати в дозі 5 мкг/добу протягом 4 місяців. Якщо ж наявний дефіцит без анемії, застосовуються менші дози (0,4-0,8 мг). У разі поєданого дефіциту вітаміну B₁₂ і фолієвої кислоти розпочинати лікування слід із вітаміну B₁₂, щоб уникнути підгострої комбінованої дегенерації спинного мозку.

При залізодефіцитній анемії більшості пацієнтів із запальними хворобами кишківника (ЗХК) достатньо парентерального введення заліза протягом тижня, переливання крові застосовуються рідко (за гемодинамічної нестабільності, тяжкої гострої анемії, наявності чинників ризику серцево-судинних захворювань, що загрожують життю, та невдачі інших видів лікування). Після переливання крові потрібно призначити замісну терапію залізом для поповнення депо.

ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Консенсусне твердження 7. Пацієнти із ЗХК мають підвищений ризик розвитку бронхоектатичної

хвороби, а також інтерстиційних і гранулематозних захворювань легень.

Коментар. Із ЗХК пов'язують низку легеневих хвороб, однак істинна поширеність коморбідного перебігу цих станів не встановлена. З легеневою симптоматикою асоціюються й засоби, що признаються при ЗХК (месалазин, антагоністи фактора некрозу пухлин-α).

ГЕПАТОБІЛІАРНІ ПРОЯВИ ЗХК

Консенсусне твердження 8. У пацієнтів із підозрою на ЗХК слід визначити аланінамінотрансферазу, лужну фосфатазу, γ-глутамілтранспептидазу й загальний сироватковий білірубін до початку лікування та раз на 6 місяців під час спостереження за пацієнтом.

Коментар. Зміни печінкових ферментів у разі ЗХК можуть бути безсимптомними або виникати в поєднанні з неспецифічними симптомами (втолюваність, нудота, анорексія). У дорослих осіб із ЗХК ризик імуноопосередкованих захворювань печінки становить близько 5%, а в дітей – дещо вище. Поширеним супутником ЗХК є неалкогольна жирова хвороба печінки, яка спостерігається в третини всіх хворих на ЗХК, що вдвічі частіше, ніж у здоровій популяції. Крім того, більшість препаратів, які застосовуються для лікування ЗХК, можуть спричиняти ушкодження печінки.

Це зумовлює потребу в моніторингу лабораторних показників функції печінки раз на 6 місяців, хоча в пацієнтів із довготривалою ремісією або осіб, які приймають лише 5-аміносаліцилати, ці обстеження можна проводити раз на 12 місяців. Подальша тактика ґрунтується на ступені підвищення печінкових ферментів. Незначне підвищення зазвичай потребує повторного аналізу через 1 місяць, а помірне або значне – негайного пошуку етіологічного чинника (табл.).

ТАБЛИЦЯ. Ступені змін печінкових ферментів

Ступінь підвищення	Аланінаміно-трансфераза	Лужна фосфатаза	γ-глутамілтранс-пептидаза	Загальний білірубін сироватки	Час пошуку причини
Незначний	>1-3×ВМН	>1-2,5×ВМН	>1-2,5×ВМН	>1-1,5×ВМН	Через 1 місяць
Помірний	3-5×ВМН	2,5-5×ВМН	2,5-5×ВМН	1,5-3×ВМН	Негайно
Виражений	>5×ВМН	>5×ВМН	>5×ВМН	>3×ВМН	Негайно

Примітка. ВМН – верхня межа норми.

Консенсусне твердження 9. Пацієнти із ЗХК, особливо з хворобою Крона, мають підвищений ризик розвитку первинного склерозивного холангіту (ПСХ). Поширеність ПСХ в осіб із ЗХК становить 2-8%, тому в пацієнтів із ЗХК, у яких спостерігаються стійке підвищення маркерів холестазу та симптоми холестазу, варто виконати магнітно-резонансну холангіопанкреатографію з високою роздільною здатністю для діагностики ПСХ.

Коментар. ПСХ являє собою хронічну холестаичну хворобу печінки, якій притаманні запалення й фіброз жовчних шляхів, а також високий ризик печінкової недостатності та злоякісних пухлин. Поширеність ПСХ серед осіб із ЗХК (особливо з неспецифічним виразковим колітом) є значно вищою, ніж у загальній популяції. Чинниками ризику ПСХ виступають чоловіча стать, панколіт, відсутність анамнезу куріння та проведена апендектомія, а ознаками, які дають змогу запідозрити цю хворобу, – стійке підвищення маркерів холестазу, перипортальна лімфаденопатія та збільшений об'єм жовчного міхура.

Методом вибору діагностики ПСХ є магнітно-резонансна холангіопанкреатографія. У пацієнтів зі значно підвищеними трансаміазами, високим рівнем імуноглобулінів G у сироватці крові та підозрою на автоімунний гепатит (АІГ) чи дрібнопротоковий ПСХ доцільним є проведення біопсії печінки.

ПСХ здатен учетверо підвищувати смертність і прогресувати до цирозу печінки та печінкової недостатності впродовж 12-20 років, тому цю хворобу слід виявляти навіть у безсимптомних осіб.

Консенсусне твердження 10. Урсодексихолева кислота (УДХК) може покращувати біохімічні показники функції печінки в пацієнтів із ПСХ, однак не має впливу на прогресування хвороби.

Коментар. УДХК (15-20 мг/кг/добу) хоча й покращує біохімічні показники, але не усуває втомлюваність, свербіж, ризик розвитку холангіокарциноми та не зменшує смертність.

Консенсусне твердження 11. Пацієнтів із ЗХК та ПСХ треба скеровувати до гепатолога з досвідом

діагностики ПСХ одразу при встановленні діагнозу та продовжувати лікування в парадигмі мультидисциплінарного підходу.

Коментар. Натепер ефективне лікування ПСХ відсутнє; близько половини пацієнтів через 15-20 років після встановлення діагнозу потребують трансплантації печінки.

Консенсусне твердження 12. Поширеність АІГ у дорослих є нижчою за 0,5%, у дітей і підлітків цей показник є вищим. У пацієнтів із ЗХК й АІГ варто проводити діагностику склерозивного холангіту за допомогою магнітно-резонансної холангіопанкреатографії. У разі поєднання ЗХК й АІГ першою лінією препаратів для підтримки ремісії є тіопурини.

Коментар. Перебіг АІГ варіює від асимптоматичного підвищення печінкових ферментів до блискавичного розвитку печінкової недостатності. Діагностуючи АІГ, потрібно оцінити рівень автоантитіл і гістологічну картину, виключити вірусні гепатити. Варто також розглянути проведення магнітно-резонансної холангіопанкреатографії.

Для індукції ремісії застосовують преднізолон/преднізон (у пацієнтів без цирозу можливе застосування будесоніду), для підтримки – азатіоприн. Другу лінію становлять мікофенолат, меркаптопурин або інфліксимаб. Тривалість підтримувальної терапії до спроби її скасування має становити щонайменше 2 роки.

ПАНКРЕАТИТ

Консенсусне твердження 13. У пацієнтів із ЗХК гострий панкреатит зазвичай асоціюється із жовчнокам'яною хворобою, вживанням алкоголю, прийомом певних ліків (тіопуринів, 5-аміносаліцилатів) і в разі хвороби Крона ураженням дванадцятипалої кишки. Також можливий розвиток автоімунного панкреатиту.

Коментар. Загальна середньорічна поширеність гострого панкреатиту в осіб із ЗХК становить 210 випадків на 100 000 пацієнто-років. Поширеність автоімунного панкреатиту за наявності ЗХК є втричі вищою, ніж у осіб без ЗХК, причому

за хвороби Крона цей показник є значно вищим, аніж у разі неспецифічного виразкового коліту (в 4,12 та 2,61 раза порівняно з особами без ЗХК). Діагноз гострого панкреатиту встановлюється за Атлантськими критеріями, тобто потрібна наявність щонайменше двох із трьох наведених критеріїв: біль у верхній ділянці живота, підвищення рівня амілази або ліпази втричі порівняно з верхньою межею норми та відповідні рентгенологічні ознаки. Оскільки ЗХК часто супроводжуються абдомінальним болем, це може призводити до діагностичних помилок.

У разі діагностики медикаментозного панкреатиту слід негайно скасувати тіопурини та 5-аміносаліцилати й не намагатися повторно впровадити їх застосування. Ведення гострого панкреатиту при ЗХК відповідає рекомендаціям для загальної популяції (інфузійна терапія, контроль болю, нутриціологічна підтримка).

ХВОРОБИ СУГЛОБІВ І КІСТОК

Консенсусне твердження 14. Пацієнтам із ЗХК притаманний підвищений ризик розвитку остеопорозу й остеопоротичних переломів, зокрема хребта. У пацієнтів із ЗХК та високим ризиком остеопорозу рекомендовано визначити мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) за допомогою двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії.

Коментар. За даними метааналізу, на тлі ЗХК ризик остеопорозу й переломів є на 32% вищим, а ймовірність переломів хребців і стегна – у 2 та 3 рази вищою відповідно. Причинами зниження МЩКТ у разі ЗХК є системне запалення, часте застосування кортикостероїдів, низький індекс маси тіла, хвороба Крона, куріння, мальабсорбція калію, кальцію й вітамінів D та K, мальнутриція, знижений рівень фізичної активності.

Консенсусне твердження 15. Для профілактики остеопенії й остеопорозу пацієнти із ЗХК мають прагнути до належного споживання кальцію та вітаміну D, підвищення рівня фізичної активності й відмови від куріння. Особам, які отримують кортикостероїди та/чи мають остеопенію або чинники ризику низької МЩКТ, рекомендовані добавки кальцію та вітаміну D. Пацієнтам зі стероїдіндукованим або постменопаузальним остеопорозом рекомендоване лікування бісфосфонатами.

Коментар. Пацієнти групи ризику остеопенії й остеопорозу потребують скринінгу щодо дефіциту

вітаміну D. Частим серед цих пацієнтів є й дефіцит кальцію, переважно зумовлений непереносимістю лактози. У разі цих дефіцитів доцільним є застосування відповідних добавок.

За даними метааналізу, найефективнішим бісфосфонатом є золедронат, але найкращий профіль безпеки притаманний ризедронату.

Консенсусне твердження 16. У разі ЗХК часто трапляються клінічні симптоми хвороб суглобів, зокрема периферичної й осьової спондилоартропатії. Суглобові симптоми можуть виникати і до, і після встановлення діагнозу ЗХК.

Коментар. За даними систематичного огляду, ЗХК найчастіше супроводжує периферичний артрит, дещо рідше – сакроілеїт і анкілозивний спондиліт. Зв'язок між артритами й ЗХК зумовлений персистенцією запалення та змінами мікробіоти кишківника.

Консенсусне твердження 17. Докази зв'язку між застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та загостреннями хвороби Крона відсутні, хоча потенціал такої асоціації існує, тому приймати рішення щодо застосування НПЗП для лікування артропатій слід індивідуально, віддаючи перевагу короткотривалому призначенню селективних інгібіторів циклооксигенази-2.

Консенсусне твердження 18. Для лікування осьової спондилоартропатії, асоційованої із ЗХК, рекомендовано застосовувати антагоністи фактора некрозу пухлин-α. Ведолізумаб та устекінумаб у таких випадках не рекомендовані.

Консенсусне твердження 19. Для лікування неосьової спондилоартропатії, асоційованої із ЗХК, рекомендовано застосовувати антагоністи фактора некрозу пухлин-α. Існують також дані щодо ефективності метотрексату, сульфасалазину й устекінумабу.

Коментар. У таких випадках дослідження підтримують застосування адаліумабу, цертолізумабу, інфліксимабу; дані щодо ведолізумабу є суперечливими. За наявності ЗХК та коморбідної ендокринологічної хвороби слід з'ясувати, кишкові чи периферично-артритичні симптоми домінують, і обирати оптимальний препарат на підставі цього, здійснюючи ведення пацієнта за допомогою мультидисциплінарної команди у складі гастроентеролога та ревматолога.

Література

Gordon H., Burisch J., Ellul P., et al. ECCO guidelines on extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2024; 18 (1): 1-37. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad108.

Креон®

Панкреатин

ФЕРМЕНТ №1 У СВІТІ

ДЛЯ ЗАМІСНОЇ ФЕРМЕНТНОЇ ТЕРАПІЇ⁶



Містить панкреатин у
наїефективнішій формі випуску²⁻⁴



Креон мінімікросфери®
допомагає перетравлювати
максимальний об'єм їжі⁵



Проявляє максимум ліпазної
активності **ВЖЕ ЧЕРЕЗ 15 ХВИЛИН**
після потрапляння у ДПК (рН 6)⁵



Підтримує власне травлення,
не пригнічуючи роботу підшлункової
залози^{1,5}

ДПК – дванадцятипала кишка

Зовнішній вигляд лікарського засобу може відрізнятися від наведеного художнього зображення

1. Belmer S.V., Rozumovsky A.Yu., Khavkin A.I., Kornienko E.O., Privorotsky V.F. Diseases of the subcutaneous duct in children. – M.: VD "Medpraktika-M", 2019. – 528 p.

2. Захаренко С.М., Мехтєв С.М. Ферментні препарати у патогенетичній терапії діабетичної інфекції // Дитячі інфекції. 2010. №3.

3. Löhr J.-M. et al. HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). United European Gastroenterol J. 2017 Mar; 5 (2): 153–199.

4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Креон®.

5. Маєтсья на увазі максимальна площа контакту ферментів з хімісом. Löhr J.-M. et al. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009; 21 (9): 1024–1031.

6. Based on internal analysis by Abbott Products Operations AG using data from the following source: IQVIA MIDAS® for the period Q1 2024 reflecting estimates of real-world activity. Includes the 74 countries in the "Countries Applied" list.

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ КРЕОН®

Реєстраційні посвідчення МОЗ України № UA/9842/01/01, № UA/9842/01/02, № UA/9842/01/03 від 22.02.2019 р. дійсні безстроково.

Склад: 1 капсула містить панкреатин у гастрорезистентних гранулах (Креон мінімікросфери®). Креон® 10000 — 150 мг панкреатину (ліпази 10000 од. ЄФ, амілази 8000 од. ЄФ, протеази 600 од. ЄФ); Креон® 25000 — 300 мг панкреатину (ліпази 25000 од. ЄФ, амілази 18000 од. ЄФ, протеази 1000 од. ЄФ); Креон® 40000 — 400 мг панкреатину (ліпази 40000 од. ЄФ, амілази 25000 од. ЄФ, протеази 1600 од. ЄФ).

Лікарська форма. Капсули тверді з гастрорезистентними гранулами.

Код АТХ A09A A02. Препарати, що поліпшують травлення, включаючи ферменти. Поліферментні препарати.

Показання. Лікування екзокринної недостатності підшлункової залози у дорослих і дітей, спричиненої різними захворюваннями і станами, в тому числі зазначеними нижче, але не обмеженими цим переліком: муковісцидоз; хронічний панкреатит; панкреатектомія; гастректомія; операції з накладенням шлунково-кишкового анастомозу (наприклад гастроентеростомія за Більшотом II); синдром Швахмана-Даймонда; стан після атаки гострого панкреатиту та відновлення ентерального або перорального харчування.

Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату.

Особливості застосування. У хворих на муковісцидоз, які приймали високі дози препаратів панкреатину, спостерігалися звуження ілеоцекального відділу кишечника і товстої кишки (фіброзуюча колонопатія). Як запобіжний захід рекомендовано у разі появи незвичних абдомінальних симптомів або зміни характеру абдомінальних симптомів звернутися за медичною консультацією, щоб виключити можливість фіброзуючої колонопатії, особливо якщо пацієнт приймає більше 10000 од. ЄФ ліпази/кг/добу.

Застосування у період вагітності або годування груддю. При необхідності вагітні або жінки, які годують груддю, можуть приймати Креон® у дозах, достатніх для забезпечення адекватного статусу харчування. Діти. Креон® можна застосовувати дітям.

Спосіб застосування та дози. Дозування препарату базується на індивідуальних потребах хворого і залежить від ступеня тяжкості захворювання та складу їжі. Капсули і гранули слід ковтати цілими, не розламуючи та не розжовуючи, і запивати достатньою кількістю рідини під час або після прийому їжі, у т. ч. легкої закуски. Якщо пацієнт не може проковтнути капсулу цілою (наприклад, діти і пацієнти літнього віку), її можна розкрити і додати гранули до м'якої їжі з кислим середовищем (рН<5,5), що не вимагає розжовування, або до рідини з кислим середовищем (рН<5,5). Це може бути яблучне пюре або йогурт, або фруктовий сік з рН<5,5, наприклад, яблучний, апельсиновий або ананасовий сік. Таку суміш не слід зберігати. Під час лікування препаратами Креон® дуже важливим є вживання достатньої кількості рідини, особливо в період її підвищеної втрати. Дефіцит рідини може посилити запори.

Дозування при муковісцидозі: початкова доза для дітей віком до 4-х років становить 1000 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі і для дітей віком від 4-х років — 500 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі. Підтримуюча доза для більшості пацієнтів не повинна перевищувати 10000 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла на добу або 4000 од. ЄФ ліпази на грам спожитого жиру. **Дозування при інших видах екзокринної недостатності підшлункової залози:** дозу слід підбирати індивідуально, залежно від ступеня порушення травлення і жирового складу їжі. При прийомі їжі необхідними є дози від 25000 до 80000 од. ЄФ ліпази та половина індивідуальної дози при легкій закуски.

Побічні реакції. Дуже часто відмічалась біль у животі*; часто — нудота, блювання, запор, здуття живота, діарея*. *Розлади шлунково-кишкового тракту головним чином були пов'язані з існуючими захворюваннями. Про діарею та біль у животі повідомлялося з частотою, подібною або меншою, ніж при застосуванні плацебо.

Нечастими були висипання; з невідомою частотою — свербіж, кропив'янка, гіперчутливість (анафілактичні реакції). Повідомлялося про звуження ілеоцекального відділу кишечника і товстої кишки (фіброзуюча колонопатія) у хворих на муковісцидоз, які приймали високі дози препаратів панкреатину.

Специфічних побічних реакцій у дітей встановлено не було. Частота, тип та тяжкість побічних реакцій у дітей, хворих на муковісцидоз, були подібними до таких у дорослих.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Дослідження взаємодії не проводилися.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. Abbott Laboratorios GmbH, Німеччина.

Повна інформація про препарати знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Креон® 10000, Креон® 25000, Креон® 40000 від 06.06.2024 р.

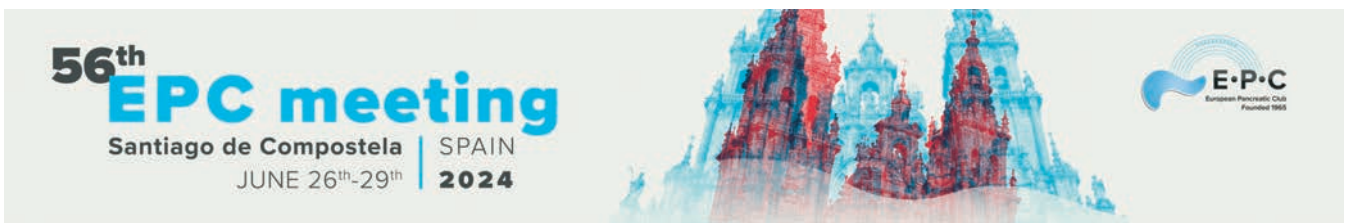
Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

За додатковою інформацією Ви можете звернутися ТОВ Абботт Україна: 01010, м. Київ, вул. Князів Острозьких 32/2, 7 поверх.

Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81.

UKR2328098





КОНГРЕС EPC-2024: НОВИНИ СВІТОВОЇ ПАНКРЕАТОЛОГІЇ

Підготувала канд. мед. наук Тетяна Можина

Червень, сонячна Іспанія, місто Сантьяго-де-Компостела, EPC-2024 – ці слова стали своєрідним паролем, з яким учасники щорічного конгресу Європейського клубу панкреатологів (EPC) зустрічали одне одного в сучасному конференц-холі Auditorio de Galicia, де протягом 4 днів активно та плідно працювали делегати з різних країн Європи, Азії, Північної та Південної Америки, Австралії. Цьогоріч у роботі EPC-2024 взяли участь 12 вітчизняних лікарів як з усними, так і з постерними доповідями.

Першою серед українських лікарів виступила **Інеса Гуйванюк (м. Київ)**, яка представила свою доповідь **«Молекулярне тестування завжди необхідно для персоналізованої терапії протокової аденокарциноми підшлункової залози»** в межах одного з передконгресних заходів – симпозіуму молодих панкреатологів. Вона зазначила, що попри застосування нових режимів хіміотерапії протокова аденокарцинома підшлункової залози (ПАПЗ) залишається відносно резистентною до різних схем. Ефективним методом подолання резистентності пухлини може бути персоналізація лікування з огляду на результати молекулярного тестування, проведення котрого схвалює

настанова Національної мережі багатопрофільних онкологічних закладів США (NCCN). Генетичне консультування рекомендовано для пацієнтів з обтяженим анамнезом, осіб із групи високого ризику розвитку ПАПЗ. Серед двох відомих молекулярних підтипів ПАПЗ найнегативніший прогноз асоційований із мутацією KRAS-G12R. Для її лікування використовують особливий режим хіміотерапії, який значно відрізняється від стандартних схем і передбачає застосування адагразибу, соторазибу. Виявлення дикої мутації KRAS і мутації BRAF V600E є підґрунтям для призначення ентректинібу, селперкатинібу, ларокрептиніду, дабрафенібу, дерукстекану; носії



Інеса Гуйванюк (Україна), завершуючи усну доповідь на симпозіумі молодих панкреатологів, представляє свою команду



Президент EPC-2024, професор J. Enrique Domínguez-Muñoz (Іспанія) та професор G. Capurso (Італія) починають церемонію офіційного відкриття конгресу

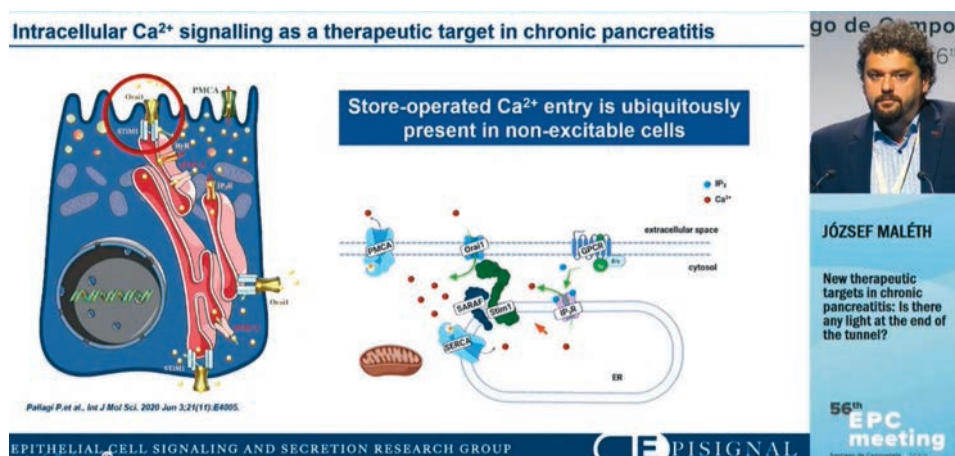
мутації BRCA1/2 відповідають на інші режими хіміотерапії, зокрема платиновмісні. Застосування молекулярного тестування дає змогу персоналізувати хіміотерапію, обрати препарати, до яких найбільш чутлива ПАПЗ, і покращити виживаність у середньому на 2,58 року.

Наступного дня відбулося офіційне відкриття конгресу. Привітавши учасників, **президент EPC-2024, видатний панкреатолог, професор J. Enrique Domínguez-Muñoz** анонсував насичену програму заходу, запросивши делегатів узяти участь у наукових симпозиумах, паралельних секціях, лекціях провідних спеціалістів, дебатах, майстер-класах, виставці сучасного медичного обладнання та сателітних симпозиумах фармацевтичних компаній.

Члени Українського клубу панкреатологів щиро вдячні президенту EPC-2024, адже за його активної підтримки вітчизняні лікарі, які представили постерні/усні доповіді, отримали гранти travel scholarships. Два представники української

делегатії, професорка Наталія Борисівна Губергріц і професор Ігор Васильович Хомяк, були удостоєні високої честі виступити модераторами постерних сесій та обрати найкращі доповіді. Доброзичливе ставлення до українців стало гарантією успіху ще одного спільного проєкту: після завершення конференції вітчизняні спеціалісти стажувалися в сучасній іспанській клініці – University Clinical Hospital міста Сантьяго-де-Компостела, спілкуючись із провідними інвазивними хірургами, ендоскопістами в стінах високотехнологічних гібридних і малоінвазивних операційних, відділеннях гастроентерології, колопроктології та хіміотерапії. Цей захід було реалізовано зусиллями президента EPC-2024, професора J. Enrique Domínguez-Muñoz і президентки Українського клубу панкреатологів, професорки Н.Б. Губергріц.

Наукова робота конгресу розпочалася з пленарного засідання, присвяченого хронічному панкреатиту (ХП), а першу доповідь **«Нові терапевтичні стратегії ХП: чи є світло в кінці тунелю?»**



Один із майбутніх напрямів лікування ХП представляє J. Maléth (Угорщина): інгібування Orai1 для відновлення внутрішньоклітинної кальцієвої сигналізації

представив **професор József Maléth (Угорщина)**. На думку доповідача, майбутні стратегії фармако-терапії ХП ґрунтуватимуться на трьох патофізіологічних напрямках, і перший із них – це відновлення внутрішньоклітинної кальцієвої сигналізації ацинарних клітин за допомогою інгібування білків Orai1, які полегшують надходження іонів у клітину. Другий напрям буде зосереджений на розробленні ліків, які впливатимуть на інгібітор активації плазміногену-1 (PAI-1), який не тільки сприяє коагуляції, але й активує процеси деградації екстрацелюлярного матриксу та ремоделювання тканин, що спостерігається при хронічних запальних захворюваннях. Третій напрям пов'язаний із відновленням експресії CFTR-каналів, відповідальних за експресію іонів хлору, адже зменшення експресії CFTR супроводжується зниженням умісту бікарбонатів у секреті підшлункової залози (ПЗ), його згущенням, уповільненням току секрету й обструкції протоків ПЗ.

Найважливішою подією другого дня EPC-2024 стало ухвалення документа **«Європейські міждисциплінарні рекомендації з діагностики та лікування екзокринної недостатності ПЗ: настанова UEG, EPC, EDS, ESPEN, ESPGHAN, ESDO й ESPCG»**. Над його створенням працювали 17 координаторів робочих груп і 95 спеціалістів. Рекомендації представили чотири відомі експерти: **професори J. Enrique Domínguez-Muñoz, Matthias Löhr, Daniel De la Iglesia García та Miroslav Vujasinovic**, кожен з яких охарактеризував ключові положення в найбільш значущих розділах: патогенез і клінічна важливість екзокринної недостатності ПЗ (ЕНПЗ), основні діагностичні та терапевтичні підходи до ЕНПЗ, ЕНПЗ у разі ХП, гострого панкреатиту, раку ПЗ, муковісцидозу та після гастроінтестинальних

операцій, утручань на ПЗ, на тлі цукрового діабету. Зазначені рекомендації очікують на представлення на гастроїтижні Об'єднаної європейської гастроентерології (UEG) 12-15 жовтня цього року, після чого вони будуть опубліковані в журналі UEG (заплановано на кінець 2024 р.) та доступні для широкої громадськості.

Серед сателітних симпозіумів слід відзначити зустріч, присвячену темі «Нутритивні та метаболічні виклики при хворобах ПЗ», під час якої делегати обговорювали сучасні погляди на жирову хворобу ПЗ (ЖХПЗ). Яскраву доповідь **«Відкриваючи ЖХПЗ: діагностика, клінічне значення та терапевтичні обмеження»** представив **професор Miroslav Vujasinovic (Швеція)**. Він підкреслив подібність патогенетичних ланок у розвитку трьох хвороб: метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки (МАСХП), ожиріння та ЖХПЗ. Проводячи паралелі між цими патологіями, доповідач розкрив і головні відмінності. На відміну від МАСХП, ЖХПЗ залишається недостатньо вивченою, тому досі не розроблені міжнародні рекомендації з діагностики та лікування стеатозу ПЗ, відсутні чіткі гістологічні критерії (які важко розробити через специфіку гістологічної будови ПЗ), остаточні дані щодо клінічної значущості ЕНПЗ. Нині активно досліджується важливе питання: чи є стеатотичне ураження ПЗ наслідком метаболічних порушень в організмі та його можна ігнорувати, чи ЖХПЗ має особливе клінічне значення? Тривають пошуки можливих зв'язків між ЖХПЗ та розвитком ЕНПЗ, адже логічно припустити, що стеатоз ПЗ може призвести до виникнення ЕНПЗ.

Професор приділив багато уваги недосконалості такого біологічного маркера, як фекальна еластаза-1 (ФЕ-1). За даними систематичного огляду, заснованого на результатах 5 досліджень, у яких

The composite image includes a presentation slide titled "Chapter 3 A general therapeutic approach to PEI". It lists three statements about the general benefits of PERT in patients with PEI, each with a level of evidence and a percentage of agreement. To the right of the text is a survival graph showing cumulative survival over time for two groups. Below the graph is a portrait of Matthias Löhr, a man with glasses wearing a blue shirt and a dark jacket. The slide also features the EPC meeting logo and the text "MATTHIAS LÖHR".

Chapter 3
A general therapeutic approach to PEI

3.2. What are the general benefits of PERT in patients with PEI?

Statement 3.2.1. PERT enhances fat and protein absorption in patients with PEI.
Level of evidence: 1. Percentage of agreement: 96.4%

Statement 3.2.2. PERT positively affect body weight, nutritional status, symptoms and quality of life in patients with PEI.
Level of evidence: 1. Percentage of agreement: 98.8%

Statement 3.2.3. PERT may reduce morbidity and mortality in patients with PEI.
Level of evidence: 3. Percentage of agreement: 90.4%

Figure 3.2.1
Cumulative survival
Time from randomization to death (months)
Iglesias-Garcia et al., J Clin Gastroenterol 2017

MATTHIAS LÖHR

56th EPC meeting

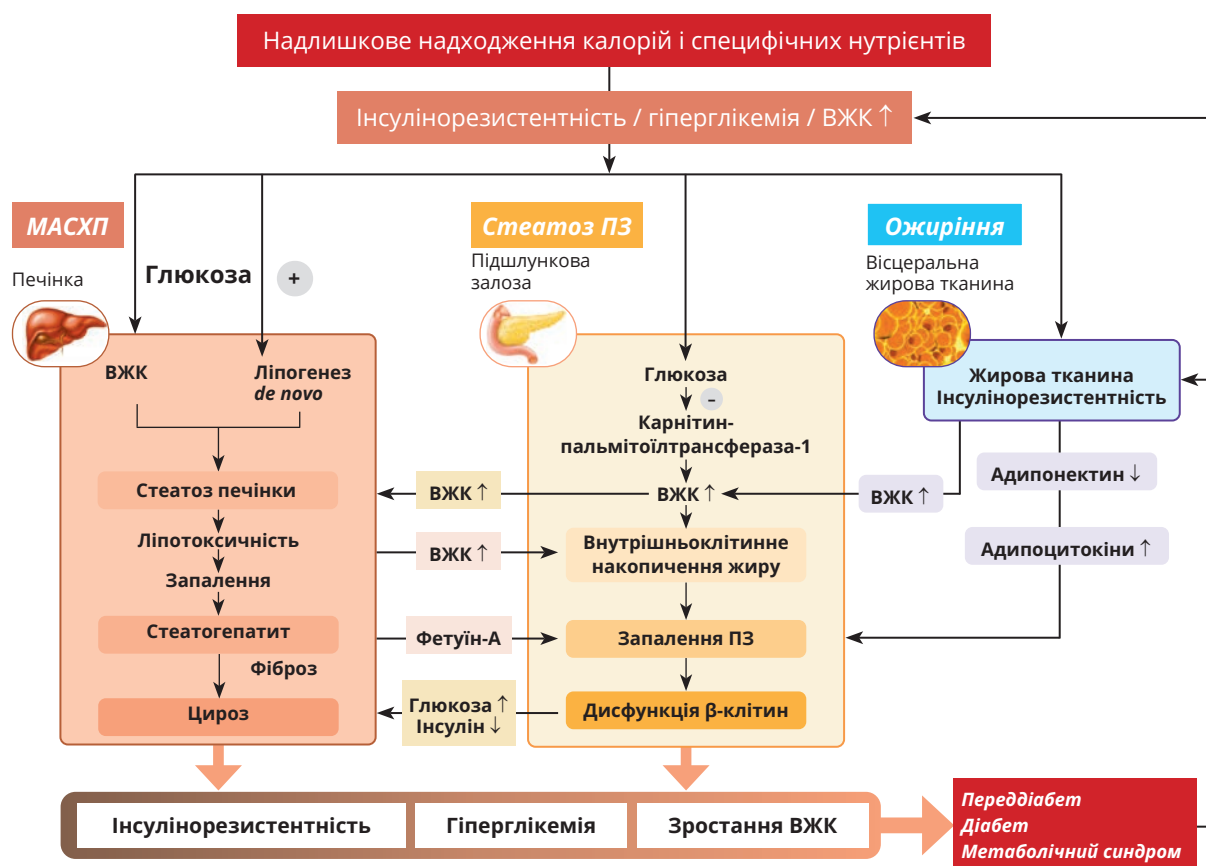
Видатний панкреатолог, професор Matthias Löhr (Швеція) презентує положення міждисциплінарної настанови з діагностики та лікування ЕНПЗ і підкреслює провідну роль замісної ферментної терапії в корекції цього стану

ЕНПЗ діагностували на підставі визначення фекальної еластази-1 (ФЕ-1) та 13С-змішаного тригліцеридного дихального тесту (ЗТДТ), ЕНПЗ приймає 9-56% хворих на неалкогольну ЖХПЗ. В обстеженій когорті 25% пацієнтів із низьким рівнем ФЕ-1 мали нормальні значення 13С-ЗТДТ, незмінні показники нутритивного статусу на тлі відсутності будь-яких клінічних ознак ЕНПЗ. Наведені дані демонструють, що ФЕ-1 не є ідеальним маркером для діагностики ЕНПЗ.

Ретельно вивчається можливий зв'язок між стеатозом ПЗ та раком ПЗ. Результати метааналізу 17 досліджень (n=2956) дають ствердну відповідь на це запитання: в осіб із ЖХПЗ рак ПЗ виникає в 32% випадків (відношення шансів, ВШ 1,32; 95% довірчий інтервал, ДІ 0,42-0,46), тоді як імовірність виникнення жирової інфільтрації ПЗ на тлі раку ПЗ є в 6 раз вищою (ВШ 6,13; 95% ДІ 2,61-14,42) порівняно з особами без раку ПЗ. На підставі отриманих даних надано рекомендацію щодо доцільності проведення ретельного скринінгу та спостереження за хворими зі стеатозом ПЗ через ризик виникнення раку ПЗ. ЖХПЗ залишається своєрідним викликом для панкреатологів, для подолання якого потрібно докласти ще багато зусиль і випрацювати

зручну класифікацію, визначити оптимальні біомаркери та діагностичні критерії, з'ясувати клінічну значущість, розробити ефективне й безпечне лікування.

ЕРС-2024 став майданчиком для обміну досвідом не тільки між представниками терапевтичних спеціальностей, а й між гепатопанкреатобілярними (ГПБ) хірургами, які ділилися практичним досвідом і представляли перші клінічні результати застосування різних технічних інновацій. Одна з них була презентована під час сателітного симпозиуму **«Екстрені новини в ГПБ-хірургії: біодеградувальні стенти»**, під час якого **професор Stefano Partelli (Італія)** не лише навів разючі статистичні дані щодо власного досвіду створення панкреатичного анастомозу за допомогою внутрішніх біодеградувальних панкреатобілярних стентів Archimedes™, але й продемонстрував яскраві інтраопераційні відеозаписи їх установлення. Відмінними особливостями стентів Archimedes™, які схвалені Управлінням США з контролю продовольства та медикаментів (FDA), є здатність самостійно розпадатися шляхом гідролізу протягом 12 діб – 11 тижнів залежно від типу застосованого пластиру, спіралеподібний



Цитата з доповіді М. Vujasinovic (Швеція): спільні ланки патогенезу МАСХП, стеатозу ПЗ й ожиріння
Примітки. ВЖК – вільні жирні кислоти; ЛПДНЩ – ліпопротеїни дуже низької щільності.



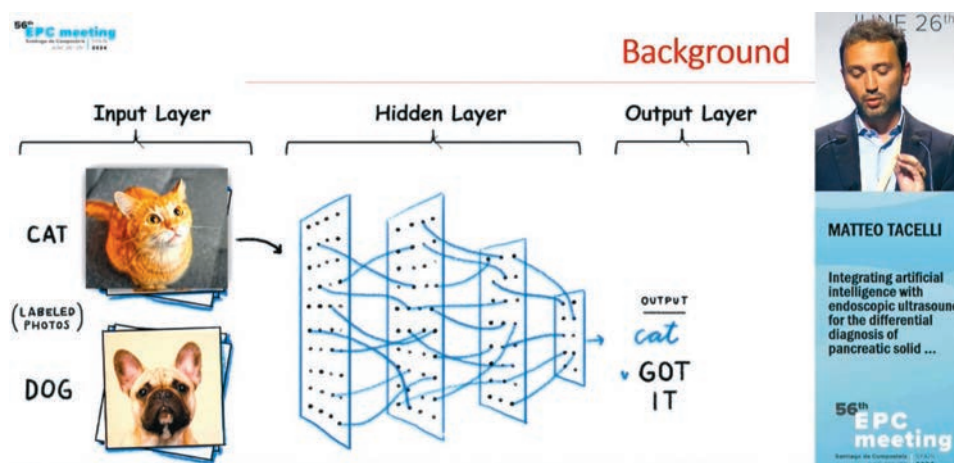
Ф. Ausania (Іспанія) демонструє простоту створення біліарного анастомозу за допомогою біодеградувального стента під час роботизованої операції порівняно зі стандартною методикою. Ліворуч – час, затрачений на 1-й етап створення біліарного анастомозу за допомогою стандартної методики; праворуч – час, який знадобився на введення біліарного стента Archimedes™

дизайн, який покращує відтік жовчі та полегшує імплантацію, наявність спеціальних ділянок для фіксації, що дає змогу мінімізувати ризик міграції стента.

Прискіпливу увагу ГПБ-хірургів привернули повідомлення щодо іншої інноваційної розробки: кровоспинного ущільнювального пластиру Ethizia. Згідно з клінічним досвідом **Fabio Ausania (Іспанія)** цей полімерний свинячий желатиновий пластик здатний допомогти подолати непульсувальні (неартеріальні) кровотечі легкого-помірного ступеня тяжкості. У своїй доповіді **«ГПБ-хірург і кровотеча: подолання викликів у тривалих відносинах»** він підкреслив переваги пластирів Ethizia: тривала реабсорбція (4-6 тижнів), однакова кровоспинна ефективність обох боків пластиру, можливість розділення цілого пластиру на декілька

шматків, різних за розміром, кожен з яких зберігає здатність зупиняти кровотечу, а також зручність використання під час ендоскопічних утручань.

Панкреатологи йдуть у ногу з часом і намагаються використовувати у своїй практичній діяльності не лише інноваційні технічні пристрої, а й сучасні технології на базі штучного інтелекту (ШІ). Інтерес до ШІ в усьому світі надзвичайно високий і продовжує швидко зростати переважно через створення великих цифрових баз даних. Увазі делегатів було представлено дві доповіді, автори яких активно працювали над створенням моделей ШІ та їх використанням у клінічній практиці. **Matteo Tacelli (Франція)** поділився результатами застосування ШІ разом з ендоскопічною



Про серйозне з усмішкою: М. Tacelli (Франція) пояснює роботу ШІ в аналізі зображень ендосонаграфії за допомогою домашніх улюбленців

ультрасонографією для диференціювання солідних неоплазій ПЗ, а **Sergio Sabroso-Lasa (Іспанія)** охарактеризував можливості використання ШІ для аналізу біомедичних зображень. Французькі вчені протягом 2 років за допомогою ШІ ретроспективно аналізували дані ендосонографії ПЗ 362 пацієнтів і створили дві діагностичні моделі, здатні розрізнити ПАПЗ від нейроендокринних пухлин ПЗ ще під час проведення ендосонографії. Діагностична значущість створених моделей коливалася в межах 71-74%. Отримані результати науковці не вважають цілковито успішними, але з огляду на характер вхідних даних (ретроспективний аналіз зображень) прогнозують значне впровадження цієї методики в майбутньому при виконанні еластографії, ендосонографії та інших візуалізаційних досліджень.

Робота **S. Sabroso-Lasa (Іспанія)** виконана в межах нещодавно сформованого консорціуму PANCAIM, мета якого полягає у створенні моделей ШІ для кращого розуміння біології ПАПЗ, персоналізації терапії раку ПЗ. Проєкт PANCAIM спрямований на розроблення ШІ для регулярного використання, що полегшить прийняття клінічних рішень і вибір оптимальної терапії ПАПЗ. Першочерговими завданнями цього проєкту є інтеграція оміксних технологій (геноміки, мікробіоміки, радіоміки, патоміки) та навчання ШІ працювати з такими величезними обсягами даних. Після навчання ШІ зможе допомогти клініцистам у встановленні діагнозу, визначенні оптимальної комбінації ліків для кожного пацієнта, створенні прогностичних моделей для виявлення віддалених метастазів.



Місто Сантьяго-де-Компостела (Іспанія)

СКРИНІНГ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ: ПОЛОЖЕННЯ СУЧАСНИХ НАСТАНОВ

Колоректальний рак (КРР), до якого відносять рак прямої й ободової кишок, є без перебільшення проблемою світового масштабу. Сучасні епідеміологічні дослідження констатують багато моторошних фактів щодо КРР: саме ця хвороба займає третє місце серед найпоширеніших онкологічних захворювань у світі, поступаючись тільки раку легень і молочних залоз [16]. Стандартизована за віком глобальна захворюваність на КРР продовжує зростати протягом останніх трьох десятиліть [14], ця патологія визнана другою за значущістю причиною смерті від раку в усьому світі [16], на її частку припадає близько 10% усіх випадків раку [4].

Аналіз глобальної епідеміології КРР, проведений у 2020 р., зафіксував високий рівень захворюваності в Україні (25,1-30,5 випадку на 100 000 населення), причому показник смертності в нашій країні від цієї патології, стандартизованої за віком (>12,9 випадку на 100 000 населення), є одним із найвищих у світі та вірогідно перевищує такий у США, Канаді, Австралії, багатьох країнах Європи, Африки й Азії [8]. Вітчизняні спеціалісти констатують яскраву тенденцію зростання частки КРР у структурі онкологічної захворюваності та смертності в Україні [3], а також підкреслюють істотні недоліки в профілактиці, діагностиці й лікуванні хворих, що асоційовано зі смертністю 27,6-33,3% пацієнтів протягом 1 року з моменту встановлення діагнозу КРР (у деяких областях цей показник перевищує 40%) [3].

Оптимальним підходом до покращення своєчасної діагностики та запобігання рецидивам КРР є популяційний скринінг, часові межі проведення котрого ґрунтуються на особливостях природного перебігу цього типу раку.

ОСОБЛИВОСТІ ПРИРОДНОГО ПЕРЕБІГУ КРР



КРР, спричинений аберантною проліферацією клітин залозистого епітелію товстої кишки, є генетично різноманітним і розвивається, коли епітеліальні клітини набувають низки генетичних/епігенетичних змін, які роблять їх гіперпроліферативними [8]. Ці клітини, що швидко ростуть, утворюють доброякісну аденому, яка може трансформуватися в злоякісну пухлину та метастазувати кількома різними шляхами, включаючи мікросателітну нестабільність, хромосомну нестабільність і зубчасту неоплазію [8]. Через таку закономірність

часто використовують вислів «аденома-карцинома», який підкреслює обов'язкове прогресування КРР. Неопластичний процес починається з крихітної аденоми, яка перетворюється на гігантську аденому та, зрештою, злоякісну пухлину, але ця трансформація займає декілька років (рис. 1).

Доведено, що протягом 1 року розмір поліпа, який прогресує, збільшується на 178%, аденокарциноми – на 752%, тоді як розмір поліпа, що майже не прогресує, зростає лише на 33% ($p < 0,001$) [12]. Коли аденокарцинома (на частку котрої припадає майже 90% усіх випадків КРР) набуває інвазивних властивостей, вона поширюється на інші частини тіла через кровоносні та лімфатичні судини (рис. 1). Найпоширенішим місцем метастазування є печінка, легені й кістки. Формування КРР є досить тривалим процесом: часовий проміжок між появою поліпа та розвитком власне інвазивного раку може становити близько 10-20 років, для утворення метастазів потрібно ще 0-5 років [8]. Такі особливості канцерогенезу КРР створюють оптимальні умови для своєчасного скринінгу хвороби в осіб із помірним і високим ризиком розвитку пухлини.

ПОЛОЖЕННЯ СУЧАСНИХ НАСТАНОВ ЩОДО СКРИНІНГУ КРР



Скринінг КРР проводять із метою виявлення преканцерозних змін у безсимптомних осіб, що дає змогу діагностувати новоутворення на ранніх стадіях та істотно знизити смертність від КРР. Останніми роками декілька провідних міжнародних товариств представили оновлені настанови зі скринінгу КРР, у тому числі Американське онкологічне товариство (ACS) [17], Американська колегія гастроентерологів

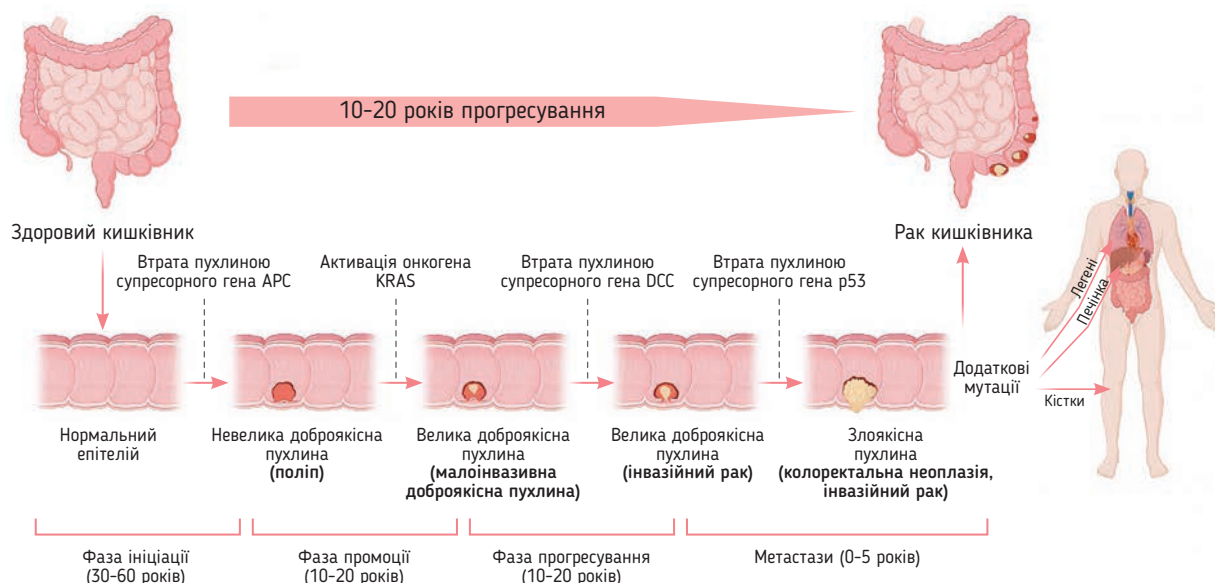


Рис. 1. Стадії розвитку КРР [8]

(ACG) [2], Американська гастроентерологічна асоціація (AGA) [9], об'єднана група ACG, AGA й Американського товариства гастроінтестинальних ендоскопістів (USPSTF) [6], Національне французьке гастроінтестинальне товариство [10], Австрійський національний комітет зі скринінгу раку [5]. Положення зазначених настанов відрізняються віковим порогом початку/завершення скринінгу та рекомендованим переліком досліджень.

Вікові межі

Незважаючи на значний географічний ареал, усі перелічені настанови мають спільну рису: вони передбачають зниження граничного віку проведення скринінгу. Якщо до 2016 р. американські настанови рекомендували проводити скринінг КРР в осіб 50-75 років, то оновлені настанови USPSTF та ACG передбачають зниження вікової межі початку скринінгу до 45 років [2, 13]. Експерти ACG не лише рекомендують проводити скринінг із 45 років, але й установлюють більш ранній початок скринінгу в пацієнтів, які мають родичів 1-ї лінії спорідненості з КРР або поліпами, що прогресують: у таких випадках слід починати скринінг із 40 років або на 10 років раніше діагностування раку в наймолодшого родича [2].

У настанові USPSTF рекомендовано персоналізовано підходити до вирішення питання стосовно доцільності проведення скринінгу в осіб 76-85 років, зважаючи на загальний стан здоров'я, результати попередніх скринінгів; проведення скринінгу в дорослих віком понад 85 років визнано недоцільним [13]. Експерти ACG мають подібну думку про індивідуальне вирішення питання щодо скринінгу КРР в осіб похилого віку, але наводять іншу вікову межу – понад 75 років; саме з цього віку вони рекомендують оцінювати ймовірну тривалість життя

та ризик розвитку побічних ефектів [2]. Представники ACS підтримують доцільність персоналізованого підходу до проведення скринінгу в осіб 76-85 років і виступають проти його застосування в пацієнтів віком понад 85 років [17].

Австрійський національний комітет зі скринінгу раку рекомендує впроваджувати скринінг КРР для всіх дорослих 45-75 років; в осіб віком ≥ 65 років рішення про проведення скринінгу варто приймати індивідуально, відповідно до загального стану, результатів попередніх скринінгів і вподобань пацієнта [5].

Національна загальна онкологічна мережа США (NCCN) розрізняє три рівні ризику КРР із метою виявлення пацієнтів із найвищою ймовірністю кишкових неоплазій (табл.).

ТАБЛИЦЯ. Ризик розвитку КРР згідно з настановою NCCN [18]

Середній ризик	Вік від 45 років, відсутність інших чинників ризику
Підвищений ризик	Родичі 1-ї лінії спорідненості страждали на КРР або передракові поліпи
	Раніше в пацієнта було діагностовано КРР або поліпи з високим ризиком малігнізації Пацієнт має супутнє ураження кишківника (виразковий коліт, хвороба Крона)
Високий ризик	Наявність спадкових синдромів: синдром Лінча, класичний синдром поліпозу, сімейний спадковий аденоматозний поліпоз

Стратегії скринінгу

Сучасні стратегії скринінгу КРР передбачають дослідження зразків калу та проведення інструментальних досліджень. Найчастіше в зазначених настановах згадуються фекальні імунохімічні тести (ФІТ), які призначені для виявлення крові в калі; ФІТ вважають чутливішими та специфічнішими, ніж гематологічні дослідження, але хибнопозитивний результат ФІТ можна отримати на тлі доброякісних



Рис. 2. Сучасні та майбутні стратегії скринінгу КРР [1]

захворювань кишківника (виразки, дивертикули), а негативний результат ФІТ не виключає КРР, оскільки ракові утворення кровоточать небезперервно [1]. Прийнятною альтернативою ФІТ вважають гваякову пробу – високочутливий аналіз калу на приховану кров. Ще одним рекомендованим лабораторним дослідженням є фекальний ДНК-тест, який дає змогу виявити мутації ДНК та маркери метилювання, що виділяються з колоректальної пухлини.

Як інструментальні скринінгові дослідження застосовують колоноскопію, гнучку сигмоїдоскопію, а також комп'ютерно-томографічну (КТ) колонографію (віртуальну колоноскопію) (рис. 2) [1]. КТ-колонографія дає змогу отримувати зображення товстої кишки у 2D- та 3D-режимі за допомогою багатодетекторної КТ, подвійного контрастування кишки шляхом введення контрасту та газу. Зображення високої роздільної здатності, отримані в режимі 3D, наближаються за інформативністю до ендоскопічного дослідження; КТ-колонографія проводиться за наявності протипоказань до ендоскопії або відмови від її проведення, проте має нижчу чутливість і залежить від досвіду рентгенолога [1].

Різні міжнародні товариства мають своє бачення доцільних скринінгових досліджень. Експерти USPSTF рекомендують проведення фекальних тестів (гваякова проба чи ФІТ – щорічно, визначення ДНК у калі – що 1-3 роки) та прямих візуалізаційних досліджень (колоноскопія – що 10 років, КТ-колонографія – що 5 років, гнучка сигмоїдоскопія – що 5 років, гнучка сигмоїдоскопія разом із ФІТ – що 10 років) [13].

Представники ACS пропонують інший підхід до скринінгу, віддаючи перевагу щорічному виконанню ФІТ, але також припускають можливість проведення гваякової проби (щорічно) або ДНК-тесту (що 3 роки); порівняно з документом USPSTF настанова ACS має значно менший перелік доцільних інструментальних досліджень і містить лише

колоноскопію (що 10 років), КТ-колонографію (що 5 років), гнучку сигмоїдоскопію (що 5 років) [17].

Експерти АСГ вважають колоноскопію дослідженням 1-ї лінії (в родичів 1-ї лінії споріднення це дослідження треба проводити що 5 років), відносячи до досліджень 2-ї лінії ФІТ, ДНК-тест, гнучку сигмоїдоскопію, КТ-колонографію, капсульну колоноскопію [2]. Австрійські настанови рекомендують виконувати або колоноскопію (що 10 років), або ФІТ (що 2 роки) з колоноскопією, причому обидві стратегії скринінгу вважаються рівноцінними [5].

Скринінг КРР після ендоскопічної поліпектомії

Окреме положення в скринінгу КРР займає спостереження за хворими, які перенесли колоноскопію з поліпектомією. Згідно зі спеціалізованими рекомендаціями USPSTF частота проведення КРР із виконанням повторної колоноскопії залежить від кількості, розміру та гістологічних характеристик аденом, які були виявлені під час вихідної колоноскопії (рис. 3) [6].

Захворюваність і смертність від КРР знижуються за умови проведення ретельного скринінгу й оптимального спостереження за пацієнтами з колоректальними поліпами [6]; в цієї популяції хворих зберігається високий ризик КРР, раціональним і рекомендованим способом скринінгу є колоноскопія. Значна більшість сучасних настанов віддає перевагу проведенню колоноскопії як 1-й лінії скринінгу [2], а також наполягає на обов'язковому виконанні колоноскопії за умов отримання позитивних результатів неінвазивних фекальних тестів, сигмоскопії, КТ-колонографії [6].

ВИСОКОЯКІСНА КОЛОНОСКОПІЯ: РЕКОМЕНДОВАНІ СХЕМИ ОЧИЩЕННЯ КИШКІВНИКА



Покращити ситуацію в Україні можливо за умови проведення національної програми активного

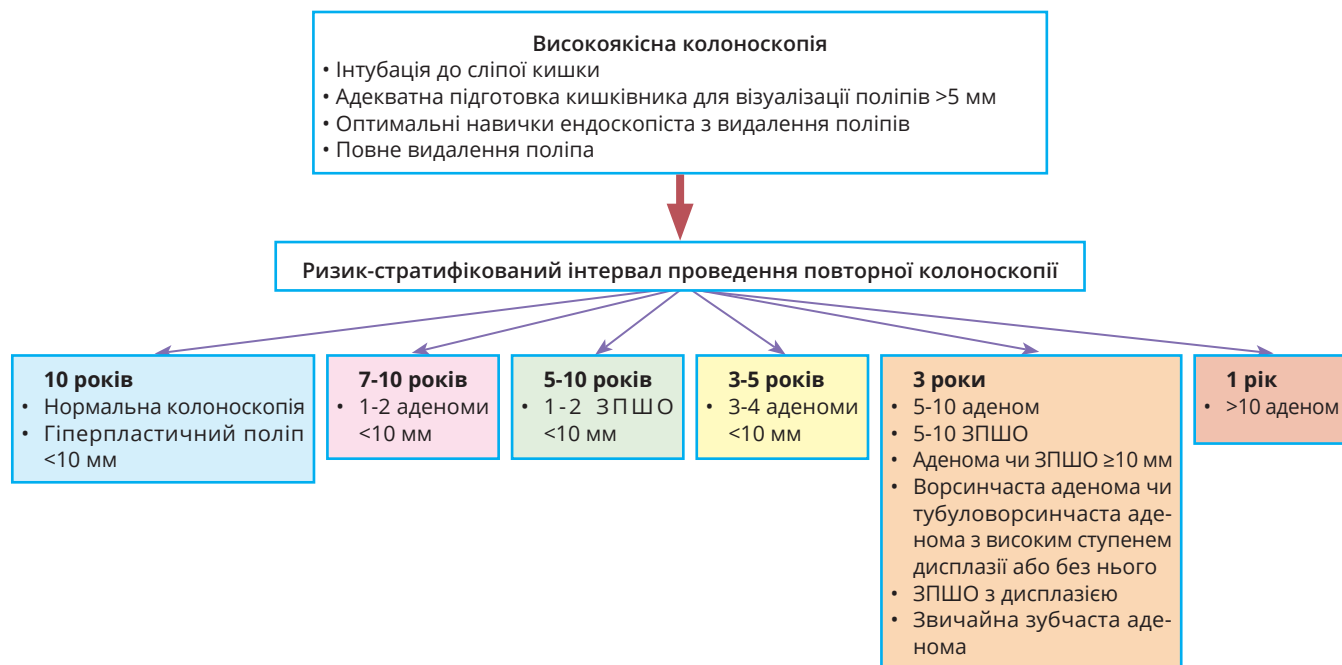


Рис. 3. Рекомендації щодо спостереження за пацієнтами, які перенесли колоноскопичну поліпектомію [6]

Примітка. ЗПШО – зубчастий поліп на широкій основі.

скринінгу КРР [15], найдоцільнішим вважається проведення скринінгової колоноскопії що 10 років через її економічну ефективність із коефіцієнтом ефективності додаткових витрат 843 дол. США на 1 рік життя, скорегований на її якість [11]. Отже, в центрі сучасного скринінгу КРР перебуває високоякісна колоноскопія, проведення котрої немислимо без адекватної підготовки кишківника, безпечної та повної інтубації сліпої кишки, високого рівня виявлення аденом і повної поліпектомії без хірургічного втручання [7].

Першою та надзвичайно важливою умовою виконання колоноскопії є якісна підготовка кишківника. Підкреслюючи значущість цієї процедури, представники Європейського товариства гастроінтестинальної ендоскопії (ESGE) у 2019 р. представили оновлену настанову з підготовки кишківника до колоноскопії [7]. З метою очищення товстої кишки ESGE рекомендує використовувати схеми, що ґрунтуються на застосуванні великих або невеликих об'ємів поліетиленгліколю (ПЕГ), а також схеми без ПЕГ, ефективність яких було клінічно доведено [7]. Серед можливих альтернатив застосуванню ПЕГ-умісних схем експерти ESGE виділяють схему очищення кишківника за допомогою трисульфату (препарату, який містить магнію сульфат, натрію сульфат і калію сульфат), відомого також як пероральний сульфатний розчин. Таку рекомендацію представники ESGE сформулювали на підставі даних доказової медицини, які підтверджують її зіставну результативність із високооб'ємною ПЕГ-умісною схемою (дані 3 рандомізованих

контрольованих досліджень – РКД), 2 л ПЕГ-умісної схеми з аскорбатом (результати 3 РКД) та перевагу над схемою з магнію цитратом і пікосульфатом (дані 1 РКД) [7]. У всіх РКД доведено добру переносимість трисульфату; застосування цього препарату не показано у хворих на застійну серцеву недостатність, асцит, тяжку ниркову (швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/хв) і печінкову недостатність [7]. В Україні трисульфат представлений під торговою назвою Ізіклін у вигляді концентрованого розчину для перорального застосування.

БЕЗОПЛАТНА КОЛОНОСКОПІЯ В УКРАЇНІ – РЕАЛЬНІСТЬ



Незважаючи на повномасштабні воєнні дії, держава піклується про здоров'я своїх громадян, продовжуючи фінансувати Програму медичних гарантій (ПМГ), за якою Національна служба здоров'я України (НСЗУ) оплачує медичні послуги відповідно до потреб населення країни, в тому числі колоноскопію – золотий стандарт ранньої діагностики хвороб товстої кишки [19]. Цьогоріч у рамках ПМГ усі пацієнти віком ≥40 років мають можливість зробити колоноскопію в амбулаторних умовах безкоштовно за наявності направлення сімейного або закріпленого лікаря (гастроентеролога). Безоплатна послуга передбачає повний спектр дій, необхідних для якісного обстеження:

- консультацію ендоскопіста й анестезіолога перед дослідженням;

- діагностичну колоноскопію для візуального огляду товстої кишки й термінального відділу тонкої кишки з ендоскопічними маніпуляціями чи без них;
- виконання хромоколоноскопії та/або віртуальної хромоендоскопії для діагностики поверхневих утворень і раннього раку;
- місцеву/загальну анестезію;
- забір і направлення біологічного матеріалу для його подальшого гістологічного дослідження;
- оформлення висновку та протоколу ендоскопічного втручання одразу після його проведення в повному обсязі;
- своєчасну невідкладну медичну допомогу при станах, що загрожують життю, під час перебування пацієнта в лікарні;
- запис результатів обстеження на цифровий носій пацієнта (за бажанням) [19].

Згідно з даними, наведеними на інфопанелі сайту НСЗУ, натеper укладено договори з 225 медичними закладами (з них 27 – приватних) на проведення безкоштовної колоноскопії відповідно до ПМГ [19]. Знайти такі заклади також можна на сайті НСЗУ, обравши інфопанель «Укладені договори про медичне обслуговування населення за ПМГ», позначивши у фільтрі «Назва послуги»

необхідне дослідження – колоноскопію [20]. Скорегувавши пошук за потрібними характеристиками (місцеперебування, форма власності, назва закладу), пацієнт отримує перелік медичних закладів, які відповідають сформованому запиту [20]. Пошук максимально зручний для пацієнта, який одразу може отримати інформацію щодо графіку роботи вибраного центру та контактний телефон для зв'язку з ним.

ВИСНОВКИ



Скринінг є ефективним способом профілактики КРР, який відповідно до сучасних положень різних міжнародних настанов треба проводити із 45 років. Провідну позицію в скринінгу КРР займає високоякісна колоноскопія. З метою адекватної підготовки кишківника до ендоскопічного дослідження рекомендується використовувати ПЕГ-умісні та ПЕГ-вільні схеми. Серед ПЕГ-вільних схем очищення кишківника найефективнішим вважають застосування трисульфату (Ізіклін). ПМГ за підтримки держави та НСЗУ дає змогу виконати колоноскопію – дослідження, що визнано золотим стандартом обстеження кишківника, – безкоштовно.

Література

1. Cortiana V., Joshi M., Chorya H., et al. Reimagining colorectal cancer screening: innovations and challenges with Dr. Aasma Shaukat. *Cancers (Basel)*. 2024; 16 (10): 1898. doi: 10.3390/cancers16101898.
2. de Kanter C., Dhaliwal S., Hawks M. Colorectal cancer screening: updated guidelines from the American College of Gastroenterology. *Am. Fam. Physician*. 2022; 105 (3): 327-329.
3. Fedorenko Z., Kolesnik O., Gulak L., et al. Colorectal cancer in Ukraine: the epidemiological and organizational aspects of the problem. *Practical Oncology*. 2021; 2 (2): 2-9. doi: 10.22141/2663-3272.2.2.2019.176026.
4. Ferlay J., Ervik M., Lam F., et al. Global cancer observatory: cancer today. 2021. Available at: <https://gco.iarc.fr/today>.
5. Gartlehner G., Schernhammer E., Lax S., et al. Screening for colorectal cancer: a recommendation statement of the Austrian National Committee for Cancer Screening. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2023; 135 (17-18): 447-455. doi: 10.1007/s00508-023-02209-0.
6. Gupta S., Lieberman D., Anderson J., et al. Recommendations for follow-up after colonoscopy and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointest. Endosc.* 2020; 91 (3): 463-485.e5. doi: 10.1016/j.gie.2020.01.014.
7. Hassan C., East J., Radaelli F., et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2019. *Endoscopy*. 2019; 51 (8): 775-794. doi: 10.1055/a-0959-0505.
8. Hossain M.S., Karuniawati H., Jaioun A., et al. Colorectal cancer: a review of carcinogenesis, global epidemiology, current challenges, risk factors, preventive and treatment strategies. *Cancers (Basel)*. 2022; 14 (7): 1732. doi: 10.3390/cancers14071732.
9. Issaka R.B., Chan A.T., Gupta S. AGA clinical practice update on risk stratification for colorectal cancer screening and post-polypectomy surveillance: expert review. *Gastroenterology*. 2023; 165 (5): 1280-1291. doi: 10.1053/j.gastro.2023.06.033.
10. Lecomte T., Tougeron D., Chautard R., et al. Non-metastatic colon cancer: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatments, and follow-up (TNCD, SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, SFP, AFEF, and SFR). *Dig. Liver Dis.* 2024; 56 (5): 756-769. doi: 10.1016/j.dld.2024.01.208.
11. Melnitchouk N., Soeteman D.I., Davids J., et al. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening in Ukraine. *Cost. Eff. Resour. Alloc.* 2018; 16: 20. doi: 10.1186/s12962-018-0104-0.
12. Pooler B.D., Kim D.H., Matkowskyj K., et al. Natural history of colorectal polyps undergoing longitudinal in vivo CT colonography surveillance. *Radiology*. 2024; 310 (1): e232078. doi: 10.1148/radiol.232078.
13. U.S. Preventive Services Task Force: final recommendation statement for colorectal cancer: screening. 2021. Available at: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/colorectal-cancer-screening>.
14. Wang Z., Yao W., Wu W., et al. Global incidence trends of early-onset colorectal cancer and related exposures in early-life: an ecological analysis based on the GBD 2019. *Front. Public Health*. 2024; 12: 1367818. doi: 10.3389/fpubh.2024.1367818.
15. Welten V.M., Wanis K.N., Semeniv S., et al. Colonoscopy needs for implementation of a colorectal cancer screening program in Ukraine. *World J. Surg.* 2022; 46: 2476-2486. doi: 10.1007/s00268-022-06656-0.
16. WHO. Cancer. 2022. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
17. Wolf A., Fonham E., Church T., et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68 (4): 250-281. doi: 10.3322/caac.21457.
18. NCCN Guidelines Version 1.2024 Colorectal Cancer Screening. 2024.
19. НСЗУ. Безоплатні послуги в програмі медичних гарантій – 2023. Амбулаторні послуги. Колоноскопія [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://service.e-health.gov.ua/gromadyanam/besoplatni-poslygy/amb-poslygy>.
20. НСЗУ. Електронна карта місць надання послуг за програмою медичних гарантій [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://edata.e-health.gov.ua/e-data/dashboard/pmg-services-map>.



Ігор Миколайович СКРИПНИК, доктор медичних наук, проректор із науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти, професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Полтавського державного медичного університету, президент ГО «Українська гастроентерологічна асоціація», член Комітету національних асоціацій Європейської гастроентерологічної асоціації

КОМБІНАЦІЯ АЛЬВЕРИНУ/СИМЕТИКОНУ ПРИ СИНДРОМІ ПОДРАЗНЕНОГО КИШКІВНИКА: ПАТОГЕНЕТИЧНІ ВПЛИВИ ТА ДОКАЗОВІСТЬ

ОСНОВНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШКІВНИКА

Синдром подразненого кишківника (СПК) – це функціональний розлад, що відзначається появою болю в животі, пов'язаного з дефекацією та/або зміною випорожнень (закреп, діарея) [1]. СПК характеризується хронічним перебігом і відсутністю специфічних маркерів. Діагноз встановлюється на підставі Римських критеріїв IV (2016) за відсутності «червоних прапорців»: поява симптомів після 50 років; прогресивне погіршення симптомів; незрозуміла втрата апетиту або схуднення; нічна діарея; сімейний анамнез раку товстої кишки, целіакії чи запальних захворювань кишківника; кров у калі або мелена; нез'ясована етіологія залізодефіцитної анемії; абдомінальна пухлина; асцит; лейкоцитоз; лихоманка [2].

Основним симптомом є біль у животі, який може бути постійним або періодичним і виникає не менш ніж 1 раз на тиждень. Зазвичай біль локалізується внизу живота чи в лівому нижньому квадранті. Біль може бути різким, спастичним, але практично ніколи не будить пацієнта вночі. Біль посилюється після їди та пов'язаний із дефекацією – може посилюватися або зменшуватися. У разі діареї випорожнення водянисті або напіврідкі; частота випорожнень збільшується, їм передують швидкі позиви до дефекації; вказані симптоми зазвичай виникають після їди, у відповідь на стрес або вранці. При закрепах частота випорожнень знижується. Кал твердий, із грудками, дефекація утруднена чи супроводжується відчуттям неповного випорожнення. Деякі

пацієнти відзначають чергування періодів діареї та закрепу. Інші можливі симптоми: здуття живота, слиз у калі, нудота, блювання, печія [1].

Найсучаснішим інструментом діагностики СПК є критерії Римського консенсусу IV (2016): рецидивний біль у животі, що виникає в середньому ≥ 1 день на тиждень упродовж останніх 3 місяців за наявності ≥ 2 із таких критеріїв: 1) біль, пов'язаний із дефекацією, котра посилює або зменшує його; 2) біль, пов'язаний зі зміною частоти випорожнень; 3) біль, пов'язаний зі зміною зовнішнього вигляду калу. Важливо, щоб симптоми спостерігалися принаймні 6 місяців до встановлення діагнозу. За Римськими критеріями IV СПК класифікується на 4 підтипи (рис. 1) [3].

Дані щодо поширеності СПК дуже варіабельні – від 1,1 до 45% [4]. Результати Глобального дослідження Римського фонду вказують, що за умови використання критеріїв Римського консенсусу IV поширеність СПК істотно нижча порівняно з критеріями Римського консенсусу III: 4,1% проти 10,1% у 26 країнах, де проводилося інтернет-опитування, та 1,5% проти 3,5% у 7 країнах, де опитування проводилося вдома [5].

Від СПК частіше потерпають жінки молодого та середнього віку (співвідношення жінки : чоловіки сягає 2-2,5:1) [6]. Цей стан асоціюється з депресією, зниженням працездатності та якості життя, потребою частого звернення по медичну допомогу, значними економічними витратами [7].

Патофізіологія СПК багатофакторна та недостатньо вивчена. Важливе значення мають генетичні, психологічні, дієтичні, гормональні й запальні чинники та склад кишкової мікробіоти (рис. 2) [8, 9].

Бристольська шкала



Відокремлені тверді грудки, як горіхи, важко проходять



Пухкі шматки з нерівними краями, кашоподібний кал



Ковбасоподібний кал із грудками



Водянистий, без твердих частинок, повністю рідкий

Підтип	Тип 1 або 2	Тип 6 або 7
СПК з переважанням закрепу (СПК-З)	>25% часу	<25% часу
СПК з переважанням діареї (СПК-Д)	<25% часу	>25% часу
СПК зі змішаним характером випорожнень (СПК-ЗД)	>25% часу	>25% часу
Некласифікований СПК (СПК-Н)	Відповідає діагностичним критеріям СПК, але характер випорожнень не відповідає жодному зі вказаних підтипів	

Рис. 1. Підтипи синдрому подразненого кишківника [3]

Примітки. Кількість, інтенсивність і тяжкість симптомів індивідуальні для кожного пацієнта. Підтип СПК з часом може змінюватися зі зміною характеру випорожнень пацієнта.

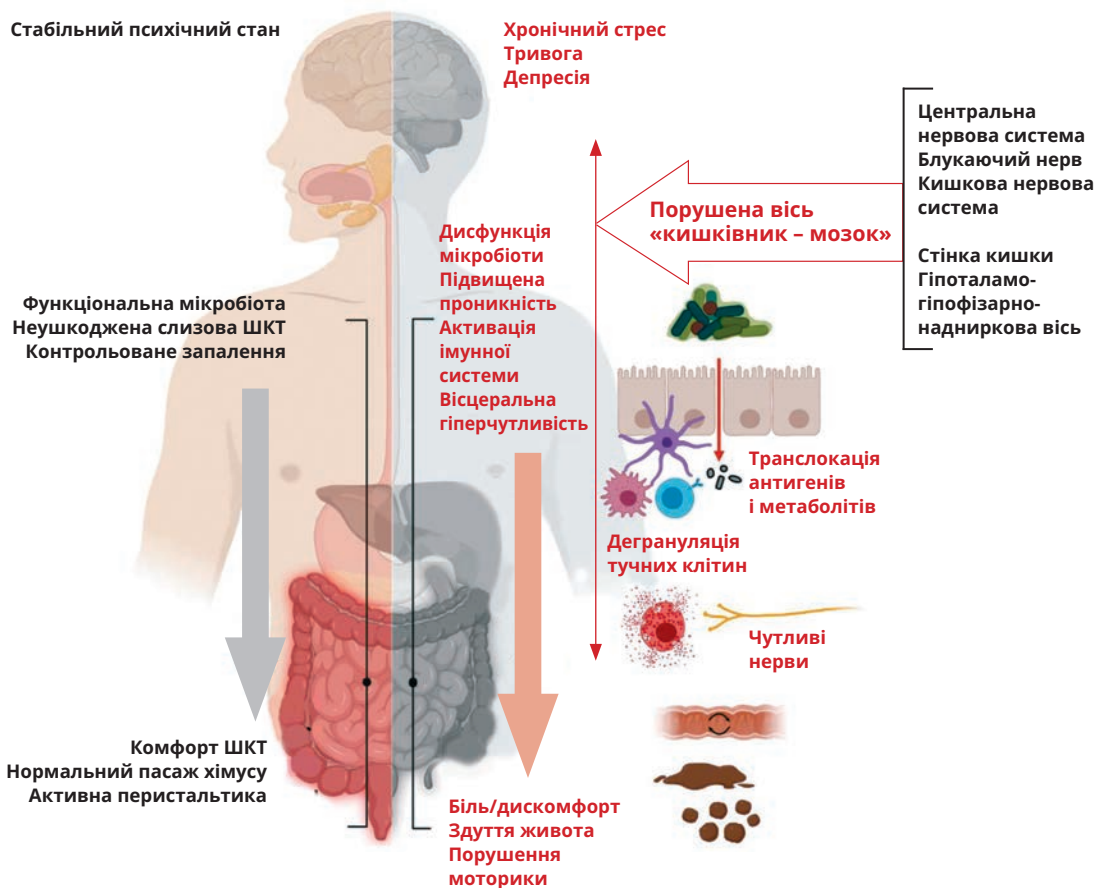


Рис. 2. Патогенетичні механізми СПК [8, 9]

Примітка. ШКТ – шлунково-кишковий тракт.

Дисфункція осі «кишківник – мозок». Основним каналом зв'язку між мозком і кишківником, а також кишковою мікробіотою є блукаючий нерв. Разом із симпато-адреналовою системою він становить вегетативну нервову систему. Симпато-адреналова система та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь відповідають за реакцію на стрес. Зниження парасимпатичної або підвищення симпатичної

активності часто спостерігається в осіб з СПК та може спричинити спотворення вегетативних рефлексів, надмірну чутливість до шлунково-кишкових стимулів і порушення моторики [9].

Зміна сприйняття фізіологічних подразників. У кишківнику больові рецептори містяться в м'язовій стінці. Отже, притаманний СПК біль найчастіше зумовлений спастичним скороченням м'язів кишки

або розтягненням кишки внаслідок метеоризму. Серед регуляторів моторної функції кишківника найбільше значення має серотонін-5-гідрокситриптофан (5-HT). Серотонін також є нейротрансмітером, який впливає на настрій і психічний стан, бере участь у регуляції функції судин. Активність серотоніну реалізується через 5-HT-рецептори. У відповідь на хімічне або механічне подразнення кишки, наприклад унаслідок транзиту хімусу або зміни тиску в просвіті кишки, серотонін вивільняється з ентерохромафінних клітин у кров, потім потрапляє в просвіт кишки, де всмоктується. У тонкій кишці серотонін стимулює скорочення циркулярних м'язів протягом першої манометричної фази, що надалі активує швидкі моторні комплекси та запускає перистальтику; в товстій кишці серотонін викликає фазові скорочення, котрі забезпечують моторику. Серотонін здатний активувати вагусні рефлекси – перистальтичні, секреторні та судинорозширювальні [10].

Поріг чутливості больових рецепторів здатна знижувати низка медіаторів – гістамін, серотонін, простагландини, лейкотрієни. Проте серотонін вважається основним медіатором гіпералгезії при СПК. Посилене вісцеральне сприйняття фізіологічних подразників спостерігається у 20-60% пацієнтів з СПК [11]. Гіперчутливість до механічного розтягнення кишківника притаманна пацієнтам з СПК-Д та позитивно корелює з тяжкістю симптомів [12]. Знижене вісцеральне сприйняття мають близько 20% пацієнтів з СПК (частіше з СПК-З), причому ступінь нечутливості корелює з метеоризмом [13].

Порушення транзиту в товстій кишці виникає в 10-20% пацієнтів з СПК-З і СПК-ЗД, а в пацієнтів з СПК-Д – у 25-45% випадків [14, 15]. Проте навіть у пацієнтів із нормальним транзитом можлива аномальна моторика натще та після їди [16]. Пацієнти з СПК-З демонструють знижену моторику, менше високоамплітудних скорочень товстої кишки та затримку транзиту, тоді як у пацієнтів з СПК-Д моторика підвищена, амплітуда поширення скорочень вища, транзит прискорений. Час проходження калових мас товстою кишкою обернено корелює з консистенцією та частотою випорожнень [15]. Суб'єктивні симптоми болю в животі, здуття живота, метеоризму не корелюють із транзитом товстою кишкою, але об'єктивне збільшення окружності живота прямо корелює з часом проходження кишківником та обернено – з консистенцією калу [17]. Високоамплітудні скорочення в пацієнтів з СПК-Д пов'язані з болем у животі. Рівень серотоніну зазвичай високий у пацієнтів з СПК-Д та низький – у пацієнтів з СПК-З [18, 19].

Запалення слизової оболонки виникає внаслідок пошкодження епітеліального бар'єра, дисбіозу,

стресу й імунної відповіді. Після епізоду інфекційного гастроентериту іноді виникає СПК [20]. Для пацієнтів з СПК притаманне збільшення кількості тучних клітин у товстій і тонкій кишках [21, 22]. Тяжкість і частота абдомінального болю корелює з наявністю активованих тучних клітин у безпосередній близькості від нервових закінчень у слизовій оболонці кишківника [23]. Підвищена проникність у пацієнтів із постінфекційним СПК та СПК-Д корелює з вісцеральною чутливістю й тяжкістю симптомів [24, 25].

Зміни кишкового мікробіому внаслідок інфекції або застосування антибіотиків асоціюються з виникненням СПК [20, 26]. Склад кишкового мікробіому відіграє важливу роль у процесах моторики травного тракту, вісцеральної чутливості, кишкової проникності та консистенції калу. Внаслідок життєдіяльності мікроорганізмів у просвіті кишки постійно утворюється невелика кількість газів, які є фізіологічним стимулятором скорочення гладких м'язів кишки й формування перистальтичної хвилі, результатом якої є акт дефекації та відходження надлишку газів. За наявності спазму м'язів кишка втрачає нормальну перистальтичну активність, що зменшує відходження газів. Накопичення газів збільшує тиск у просвіті кишки, замикаючи хибне коло посилення болю [27]. Бактерійна інфекція збільшує кишкову проникність, що спричиняє проникнення харчових антигенів із подальшою активацією в травному тракті імунної відповіді, опосередкованої IgE, що призводить до вивільнення гістаміну, зміни моторики та вісцеральної гіперчутливості [28].

РОЛЬ СПАЗМОЛІТИКІВ У ЛІКУВАННІ СПК

У зв'язку з тим, що СПК суттєво погіршує якість життя пацієнтів, основною метою лікування є контроль симптомів [29]. Настанови Британського гастроентерологічного товариства рекомендують призначати як засоби першої лінії терапії спазмолітики в разі домінування болю або змішаних симптомів [7]. Спазмолітики зменшують асоційований з СПК біль шляхом пригнічення скоротливості стінок кишки та протидіють розладам випорожнень, збільшуючи час транзиту товстою кишкою. Існує декілька незалежних механізмів міорелаксації гладких м'язів травного тракту: 1) блокування рецепторів або каналів, які відповідають за транспорт іонів Ca^{2+} ; 2) блокування активності 5-HT-рецепторів, зокрема підтипів, які переважають у травному тракті, – 5-HT1, 5-HT3, 5-HT4 та 5-HT7, що обмежує небажані впливи, пов'язані з блокуванням інших типів серотонінових рецепторів; 3) блокування ферменту фосфодіестерази, яка відповідає за енергетичне

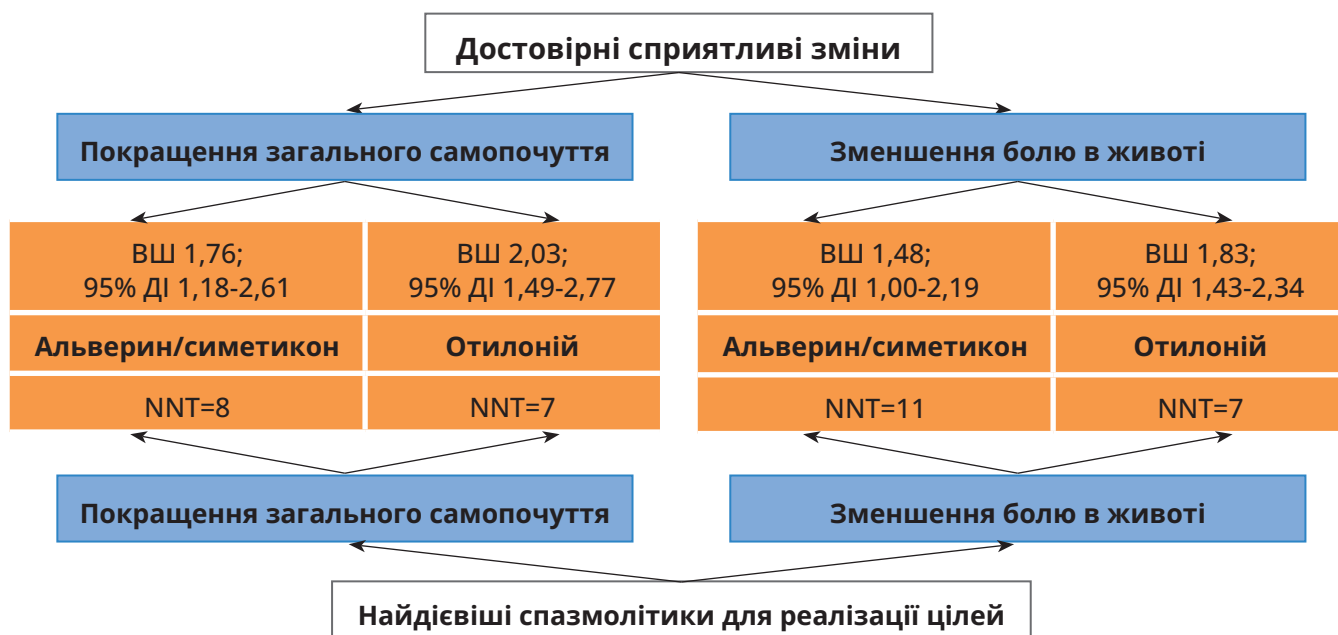


Рис. 3. Достовірні сприятливі зміни на тлі лікування спазмолітиками й ефективність спазмолітиків згідно з результатами метааналізу

Примітки. ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал.

забезпечення скорочення, розщеплюючи цАМФ [30]. Спазмолітики, які поєднують декілька механізмів дії, зазвичай демонструють кращий терапевтичний ефект.

М.А. Martínez-Vázquez і співавт. провели систематичний огляд і метааналіз даних 23 рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, які стосувалися застосування спазмолітиків як монотерапії або в комбінації з іншими засобами для полегшення симптомів СПК. Загалом включено 2585 пацієнтів. Досліджуваними спазмолітиками були альверину цитрат, альверину цитрат / симетикон, гіосцин, дицикломін, мебеверин, отилоній, пінаверію бромід, пінаверію бромід / симетикон, тримебутин, феноверин. За оцінкою пацієнтів, усі спазмолітики мали перевагу над плацебо або відсутністю лікування; проте статистичної значущості досягли лише отилоній і комбінація альверину/симетикону. Вказані засоби також істотно зменшували суб'єктивне відчуття болю в животі порівняно з плацебо. Проведений дослідниками метааналіз підтвердив достовірне покращення загального стану та зменшення абдомінального болю під впливом отилонію й комбінації альверину/симетикону (рис. 3). Окрім того, вказані препарати продемонстрували найкращі показники NNT (number needed to treat) – кількості пацієнтів, яку необхідно пролікувати для досягнення результату принаймні в одного з них (рис. 3). Варто відзначити значну варіабельність показників NNT як для препаратів, що загалом використовуються при СПК (від 4 до 20), так і для спазмолітиків (від 3 до 25). Спазмолітики всіх класів були безпечними [31].

РОЛЬ КОМБІНАЦІЇ АЛЬВЕРИНУ/СИМЕТИКОНУ В ЛІКУВАННІ СПК

Як зазначалося вище, посилене сприйняття вісцерального болю часто асоціюється з гіперчутливістю кишківника до розтягнення та стійким запаленням низької інтенсивності. Гіперчутливість до розтягнення пов'язана з підвищеною проникністю кишкової стінки, що може спричиняти локальне запалення та надмірну чутливість нервових закінчень. Альверину цитрат пригнічує захоплення гладком'язовими клітинами кальцію, модулюючи тонус гладких м'язів порожнистих органів травного тракту. Крім того, альверину цитрат впливає на моторну функцію й чутливість кишківника шляхом пригнічення кальцій-залежної та кальцій-незалежної збудливості нейронів й інактивації кальцієвих каналів L-типу гладком'язових клітин.

На експериментальних моделях продемонстровано також антиноцицептивні властивості альверину, опосередковані антагоністичним впливом на рецептори 5-HT_{1A}. Отже, альверину цитрат має подвійний механізм дії. На відміну від блокаторів Ca²⁺-каналів (пінаверію бромід, отилонію бромід) альверину цитрат добре всмоктується й ефективно діє як у верхніх, так і в нижніх відділах травного тракту. Крім того, альверину цитрат не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, що мінімізує ймовірність низки небажаних ефектів [32].

Симетикон – поверхнево-активна сполука з властивостями піногасника, що знижує поверхневий натяг бульбашок газу в травному тракті

та спричиняє їх розрив. Вивільнені гази поглинаються стінками кишки або виводяться назовні завдяки перистальтиці. Крім того, симетикон зменшує проникність кишкової стінки, що запобігає транслокації антигенів і бактерій, виникненню патологічних імунних реакцій і запалення [33]. У клінічних випробуваннях симетикон продемонстрував здатність зменшувати газоутворення та здуття живота, знижувати інтенсивність післяопераційного болю й диспепсії. Зазначені механізми пояснюють клінічну ефективність комбінації альверину/симетикону щодо симптомів СПК.

Синергізм дії альверину й симетикону продемонстровано в дослідженні, проведеному L. Bueno та співавторами. В експерименті на щурах дослідники з'ясовували вплив симетикону на проникність стінки та пов'язану з нею гіперчутливість товстої кишки, а також порівнювали вплив на вісцеральний біль альверину й симетикону окремо та в комбінації. При застосуванні в дозі 100 мг/кг симетикон достовірно

зменшував штучно індуковане підвищення проникності стінки кишки через 6 годин після застосування. У разі введення більшої дози (200 мг/кг) зменшення проникності утримувалося навіть через 24 години (рис. 4). Пероральне застосування симетикону в дозі 200 мг/кг також достовірно зменшувало стрес-індуковану вісцеральну гіперчутливість у відповідь на розтягнення товстої кишки [34].

Пероральне застосування альверину в дозі 10 мг/кг достовірно зменшувало кількість абдомінальних скорочень при розтягненні кишківника на 1,2 мл (із $33,9 \pm 3,5$ до $21,1 \pm 2,2$ скорочення за 5 хвилин). Поєднання альверину цитрату в дозі 7 мг/кг із симетиконом у дозі 100 мг/кг достовірно зменшувало гіперчутливість товстої кишки (рис. 5) [34].

Важливо, що аналогічного ефекту не спостерігалось за умов окремого застосування обох препаратів у вказаних дозах. Отже, альверину й симетикону притаманна синергетична дія, котра забезпечує повне усунення вісцерального болю,

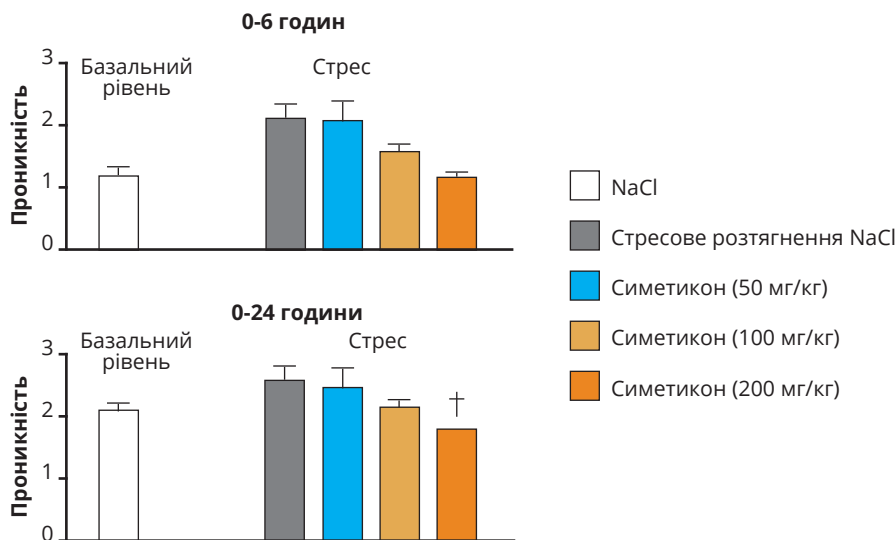


Рис. 4. Вплив різних доз симетикону на проникність кишкової стінки [34]

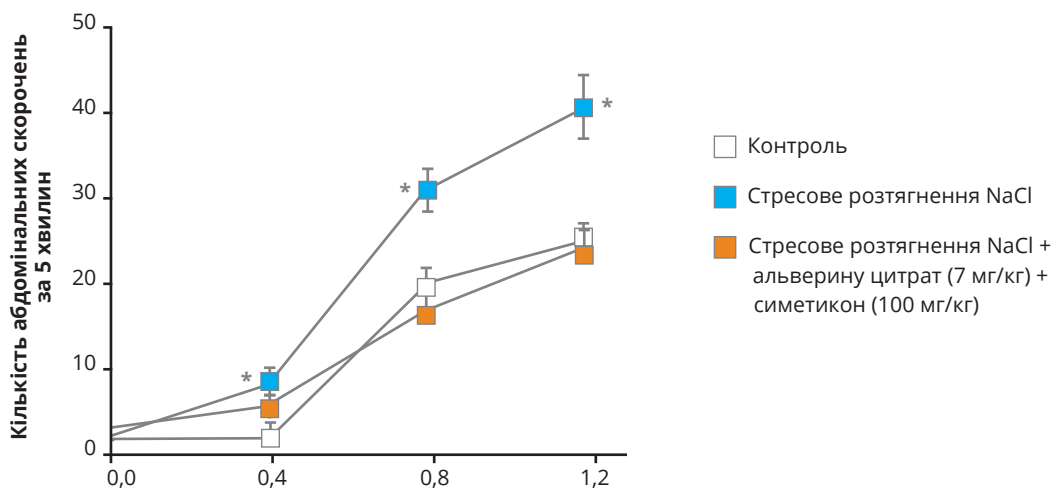


Рис. 5. Зменшення кількості скорочень кишківника у відповідь на розтягнення: синергізм альверину та симетикону [34]

МЕТЕОСПАЗМІЛ

MAYOLY
Taking your care to heart

КОМБІНАЦІЯ СПАЗМОЛІТИКА ТА ВІТРОГОННОГО:

- ✔ Усуває спазм¹
- ✔ Знімає біль у животі²
- ✔ Зменшує здуття¹



Інформація для спеціалістів у сфері охорони здоров'я.

Для докладнішої інформації обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування Метеоспазмил.

Склад: діючі речовини: 1 капсула містить альверину цитрату 60 мг; симетикону 300 мг; допоміжні речовини. Лікарська форма, Капсули. **Фармакотерапевтична група,** Препарати для лікування функціональних розладів шлунково-кишкового тракту. Альверин, комбінації. Код АТХ А03АХ58. **Показання,** Симптоматичне лікування функціональних розладів кишечника, особливо тих, що проявляються метеоризмом. **Спосіб застосування та дози,** Застосовувати внутрішньо дорослим по 1 капсулі 2-3 рази на добу перед їдою або при болях. Курс лікування визначає лікар індивідуально. **Діти,** Препарат не застосовують у педіатричній практиці. **Протипоказання,** Підвищена чутливість до альверину або будь-якого іншого компонента препарату. Кишкова непрохідність, в тому числі паралітична; обструктивні захворювання шлунково-кишкового тракту. **Упаковка,** По 10 капсул у блистері, по 2 або 3 блистери у картонній коробці. **Категорія відпуску,** Без рецепта.

1. Інструкція з медичного застосування лікарського засобу Метеоспазмил, РЛ № UA/8767/01/01.

2. T. Wittmann, L. Paradowsky, Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simeticone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome- a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 31, 615-624, 2010 Blackwell Publishing Ltd.

Виробник, Лабораторії Майолі Спіндлер, Адреса: 6, Авеню де л'Европ 78400 Шату Франція.

Якщо Вам стало відомо про підозрювану побічну реакцію у зв'язку із застосуванням лікарських засобів, будь-ласка зверніться до компанії: ТОВ «Майолі Україна»: вул. Б. Хмельницького, 52, оф. 109, м. Київ, тел.: 044 237 70 75 або електронною адресою: info@mayoly.com. Затверджено до друку: серпень 2024 р. МТО-08/2024

штучно індукованого розтягненням кишки. Дози альверину й симетикону, які використовувалися в дослідженні, відповідають дозуванню в препараті Метеоспазмил з урахуванням метаболічного коефіцієнту. Автори дійшли висновку, що симетикон зменшує стрес-індуковане підвищення проникності стінки товстої кишки, протидіючи надходженню в кишківник патогенів, токсинів, бактерій і знижуючи гіперчутливість до розтягнення. Альверину цитрат, діючи безпосередньо на чутливі нервові закінчення, зменшує стрес-індуковану гіперчутливість механорецепторів. Комбінація ефектів обох активних речовин має синергетичну дію щодо зменшення вісцеральної гіперчутливості, що зумовлює її ефективність у лікуванні функціональних захворювань на кшталт СПК [34].

Одним із патофізіологічних механізмів СПК є запалення. Фізіологічне запалення – один із механізмів уродженого імунітету, що протидіє різноманітним патогенам. Проте тривале некероване запалення спричиняє надмірне вивільнення запальних медіаторів, здатних погіршувати виживання, індукувати канцерогенез і поліорганну недостатність. Потужним активатором макрофагального запалення є ендотоксин грамнегативних бактерій – ліпополісахарид (ЛПС), під дією якого макрофаги експресують інтерлейкін-1, -6 та -12 і фактор некрозу пухлин- α . С.У. Lee та співавт. оцінювали вплив альверину на пригнічення запальної відповіді в активованих ЛПС макрофагах *in vitro* та в моделі гострого гастриту в мишей *in vivo*. Встановлено, що ЛПС індукує синтез оксиду азоту (NO) в макрофагах, натомість альверин дозо- та часозалежно блокує цей процес, не демонструючи цитотоксичності. Результати полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі вказують, що альверин пригнічує експресію низки

прозапальних генів: індукцибельної NO-синтази, циклооксигенази-2 та фактора некрозу пухлин- α на рівні до 90% (рис. 6А). Подальші молекулярні дослідження з'ясували, що протизапальна дія альверину реалізується через специфічне пригнічення ядерного фактора κB та Src-кінази – нерецепторної білкової тирозинкінази, яка бере участь у транскрипції генів, адгезії клітин, клітинному метаболізмі, проліферації та регуляції процесів уродженого імунітету. Зв'язуючись із SH2-доменом Src-кінази, альверин перешкоджає її фосфорилуванню й активації, обмежуючи запальну відповідь.

У моделі гострого гастриту *in vivo* альверин дозозалежно зменшував розмір виразкових дефектів, знижував кровоточивість і почервоніння шляхом пригнічення експресії прозапальних генів (рис. 6А) [32].

Отже, альверину притаманний широкий спектр протизапальних ефектів, зумовлених впливом на біохімічні каскади ядерного фактора κB (механізм, притаманний глюкокортикоїдам і нестероїдним протизапальним препаратам). Зважаючи на те, що ядерний фактор κB бере участь у фізіологічних процесах, зокрема диференціації епітелію та рості клітин, тривале системне застосування інгібіторів κB може спричинити значні побічні ефекти. Проте альверин пригнічує лише індуковане патогенами функціонування цього каскаду, не впливаючи на його фізіологічні функції, що унеможливорює небажані ефекти. Автори дійшли висновку, що альверин є потужним протизапальним засобом із меншою кількістю побічних ефектів, аніж у інших інгібіторів ядерного фактора κB [32].

Дослідження *in vivo* продемонструвало анкіолітичні ефекти альверину. Він діє на серотонінергічну систему, тож зазначені ефекти, ймовірно,

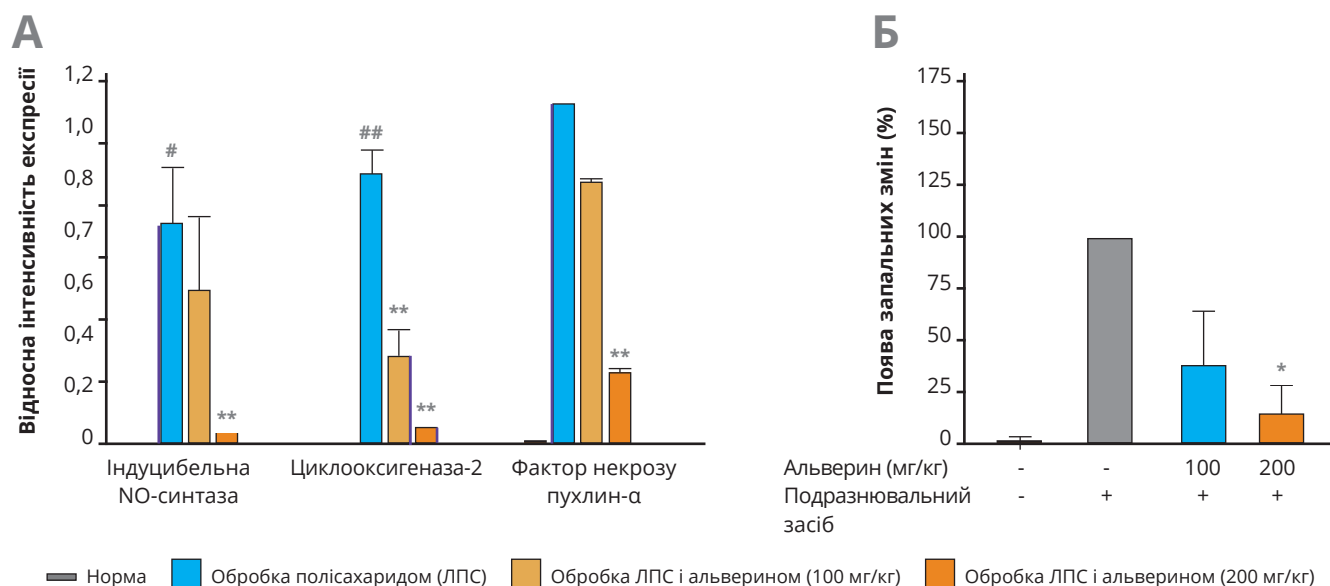


Рис. 6. Докази протизапальної дії альверину [32]

включають антагонізм рецепторів 5-HT_{1A}, що відкриває перспективи в лікуванні тривожних розладів із незначними побічними ефектами, як порівняти зі звичайними анксиолітиками. Це може бути корисно для пацієнтів з СПК, оскільки неврологічний і психологічний чинники відіграють у цьому захворюванні не останню роль [33].

У пацієнтів з СПК часто спостерігаються зміни кишкового мікробіому, у зв'язку з чим для лікування запропоновано застосування пробіотиків. У різних дослідженнях пробіотики демонструють різну ефективність. Отож оптимальна комбінація видів і штамів мікроорганізмів є індивідуальною.

У рандомізованому сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні 55 пацієнтів з СПК-Д та СПК-ЗД було розподілено на три групи: пробіотик (*Lactobacillus plantarum* CECT 7484, *L. plantarum* CECT 7485 і *Pediacoccus acidilactici* CECT2 1 раз на добу), пробіотик у поєднанні з альверином/симетиконом (60/300 мг 3 рази на добу) та плацебо. Лікування тривало 6 тижнів. Покращення якості життя, асоційоване з СПК, спостерігалось в усіх трьох групах лікування, але найвираженішого покращення досягнуто в групі комбінованої терапії. Частка відповіді на лікування також була найвищою в групі комбінованої терапії: 68,4% проти 50,0% у групі, яка отримувала пробіотик, та 16,7% у групі плацебо (рис. 7). Найпотужніше зниження інтенсивності болю відзначалося в групі комбінованої терапії (на $2,1 \pm 0,5$ бала), дещо менше в групі, яка приймала пробіотик (на $1,7 \pm 0,6$ бала), найменше – в групі плацебо (на $1,0 \pm 0,4$ бала). Консистенція калу за Бристольською шкалою покращилася в обох групах лікування, окрім групи плацебо. Побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням, не спостерігалось в жодній із груп [34].

Пробіотиком, що містить штами *L. plantarum* CECT 7484, *L. plantarum* CECT 7485, *P. acidilactici* та який спеціально розроблено для пацієнтів

з СПК, є Пробіолог СПК фармацевтичної компанії «Майолі Спіндлер» (Франція). Це єдиний засіб, пробіотичні штами якого виробляють поліфосфати, котрі підсилюють бар'єрну функцію кишкового епітелію та підтримують кишковий гомеостаз. Це сприяє зменшенню проникності кишківника та, відповідно, нормалізації випорожнень [35]. Окрім того, здатність зазначених штамів до продукування великої кількості коротколанцюгових жирних кислот забезпечує протизапальний ефект, а також сприяє абсорбції натрію й води, утворенню слизу та зменшенню частоти дефекації.

За даними плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень, Пробиолог СПК зменшує вісцеральну гіперчутливість, суттєво покращує якість життя, а також є безпечним та ефективним засобом щодо зменшення симптомів непереносимості лактози [36, 37].

Тривалий прийом комбінації альверину/симетикону достовірно зменшує біль і дискомфорт у животі в пацієнтів з СПК незалежно від його типу. Такого висновку дійшли T. Wittmann і співавт., провівши рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження в 17 центрах Угорщини та Польщі. Учасниками були 412 пацієнтів з СПК (середній вік – $46,2 \pm 13,9$ року, 71,4% жінок, інтенсивність болю в животі – 60 мм за візуальною аналоговою шкалою), яких рандомізували до групи Метеоспазмилу (альверину цитрат 60 мг / симетикон 300 мг) або плацебо, які приймали тричі на добу. Через 4 тижні Метеоспазмил продемонстрував значно кращу ефективність щодо зменшення болю/дискомфورتу в животі: середня оцінка за візуальною аналоговою шкалою в групі Метеоспазмилу становила 40,0 мм, у групі плацебо – 50,0 мм; $p=0,047$ (рис. 8А). Наприкінці періоду лікування в групі Метеоспазмилу на терапію відповіли 46,8% осіб, що значно більше, ніж у групі плацебо, – 34,3%; $p=0,01$ (рис. 8Б) [38].

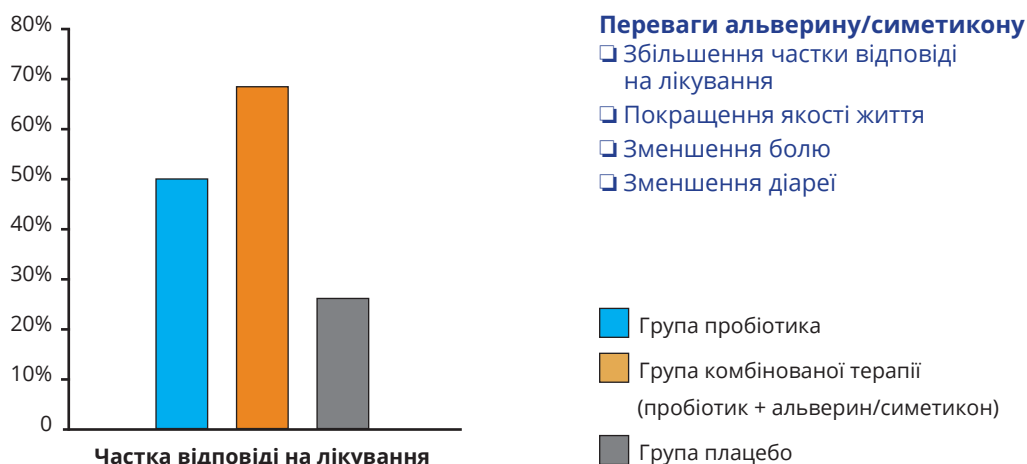


Рис. 7. Результати додавання альверину/симетикону до пробіотика [34]

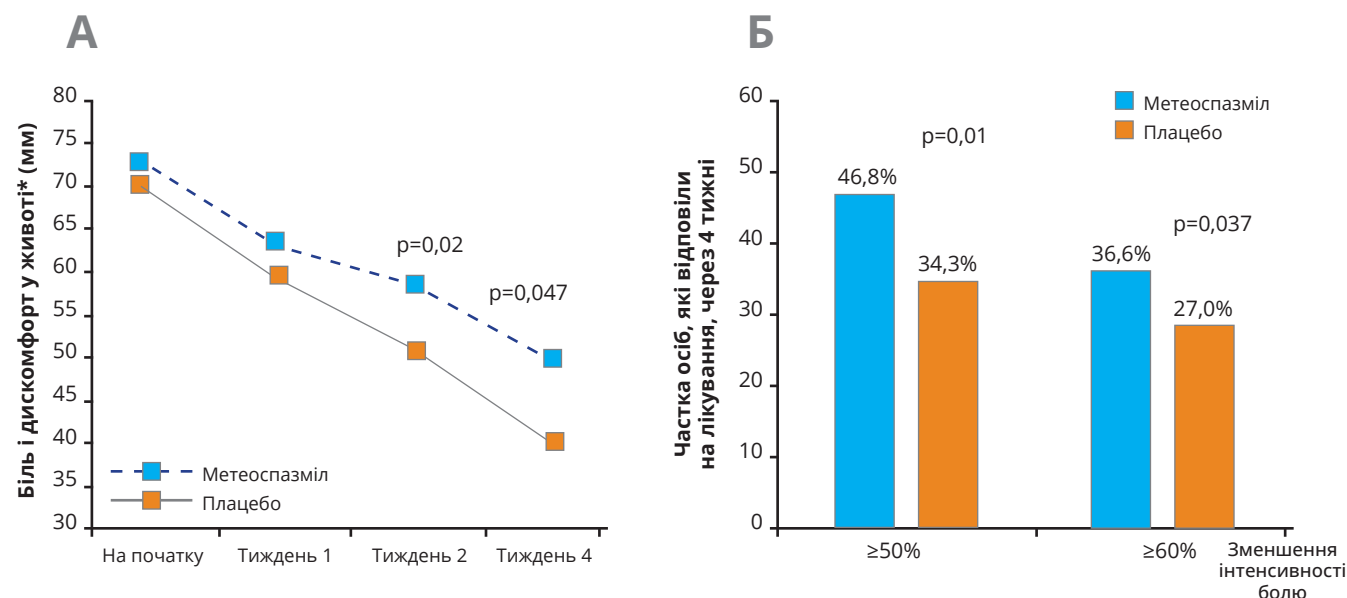


Рис. 8. Ефективність лікування Метеоспазмилем упродовж 4 тижнів [38]

Примітка. * Оцінка за візуальною аналоговою шкалою.

На початку дослідження діарею або закреп мали 84% пацієнтів. Аналіз підтипу СПК, проведений авторами дослідження на підставі щоденників пацієнтів, виявив, що 23% учасників мали тип СПК-3, 22% – СПК-Д, хоча встановити підтип СПК за щоденником доволі складно. Основною скаргою пацієнтів був сильний біль або дискомфорт, що згідно з даними літератури частіше вказує на СПК-ЗД. Після 4 тижнів лікування кількість пацієнтів, які повідомляли про домінування закрепу за останні 7 днів, у групі Метеоспазмилу знизилася від 45 (21,9%) до 29 осіб (14,1%), а в групі плацебо – з 51 (25%) до 23 осіб (11,3%). Кількість пацієнтів, які повідомляли про діарею, на тлі прийому Метеоспазмилу зменшилася від 45 (21,9%) до 18 осіб (8,8%), на тлі прийому плацебо – від 47 (23%) до 32 осіб (15,7%). Поширеність побічних ефектів істотно не відрізнялася в групі Метеоспазмилу (17,9%) і групі плацебо (24,4%). Побічні ефекти, пов'язані з лікуванням, спостерігалися лише в 3,4 та 5,9% осіб відповідно. Автори дійшли висновку, що пероральний прийом Метеоспазмилу тричі на добу протягом 4 тижнів достовірно зменшує біль і дискомфорт у животі в пацієнтів з СПК незалежно від його типу [38].

Лікування «на вимогу». З іншого боку, перебіг СПК зазвичай циклічний: симптоми виникають періодично (наприклад, раз на тиждень) і в середньому тривають 2-5 днів [39]. Циклічність зумовлює доцільність терапії «на вимогу» під час симптоматичних періодів, що дає змогу знизити витрати на лікування. Ефективність комбінації альверину/симетикону в такому режимі вивчали Р. Ducrotte та співавт. у 6-місячному дослідженні за участю 436 пацієнтів з СПК (середній вік – 54,4 року; 73,4% жінок). Учасників рандомізували на групи лікування комбінацією

альверин 60 мг / симетикон 300 мг 1 капсула тричі на добу впродовж періоду абдомінального болю (n=222) або інших видів лікування на розсуд лікаря в режимі постійної терапії (n=214). Пацієнти з групи альверину/симетикону приймали препарат 75,0% днів упродовж I місяця, 54% днів упродовж II-III місяців і 45% днів упродовж IV-VI місяців. Під час періоду лікування учасники в середньому приймали 2,8 капсули на добу. На думку авторів, активна участь пацієнтів у контролі власних симптомів (прийом «на вимогу») сприятливо впливає на перебіг хвороби. У групі інших видів лікування 58,4% учасників приймали один препарат, 30,8% – комбінацію двох препаратів, 8,9% – комбінацію трьох препаратів; 93,8% пацієнтів цієї групи приймали щонайменше один спазмолітик. Знеболювальних засобів потребували 4,8% пацієнтів групи звичайного лікування та лише 1,4% пацієнтів групи альверину/симетикону. Учасники групи стандартного лікування також частіше потребували психотропних препаратів (27,9% проти 18,9% у групі альверину/симетикону). Оцінювання якості життя, пов'язаної з СПК, виявило достовірно більше покращення в групі альверину/симетикону: на 13,8±1,1 проти 8,4±1,2 бала. У пацієнтів, які отримували альверин/симетикон, спостерігалася більш значуще покращення за 6 показниками шкали оцінки якості життя: емоційний стан, психічне здоров'я, якість сну, загальний рівень енергії, харчування та соціальна активність (рис. 9А). Тяжкість симптомів СПК зменшилася в обох групах лікування (рис. 9Б), проте зниження інтенсивності скарг було вираженішим у групі альверину/симетикону (на 170,0 проти 110,7 бала в іншій групі). Зниження тяжкості симптомів корелювало з покращенням якості життя [40].

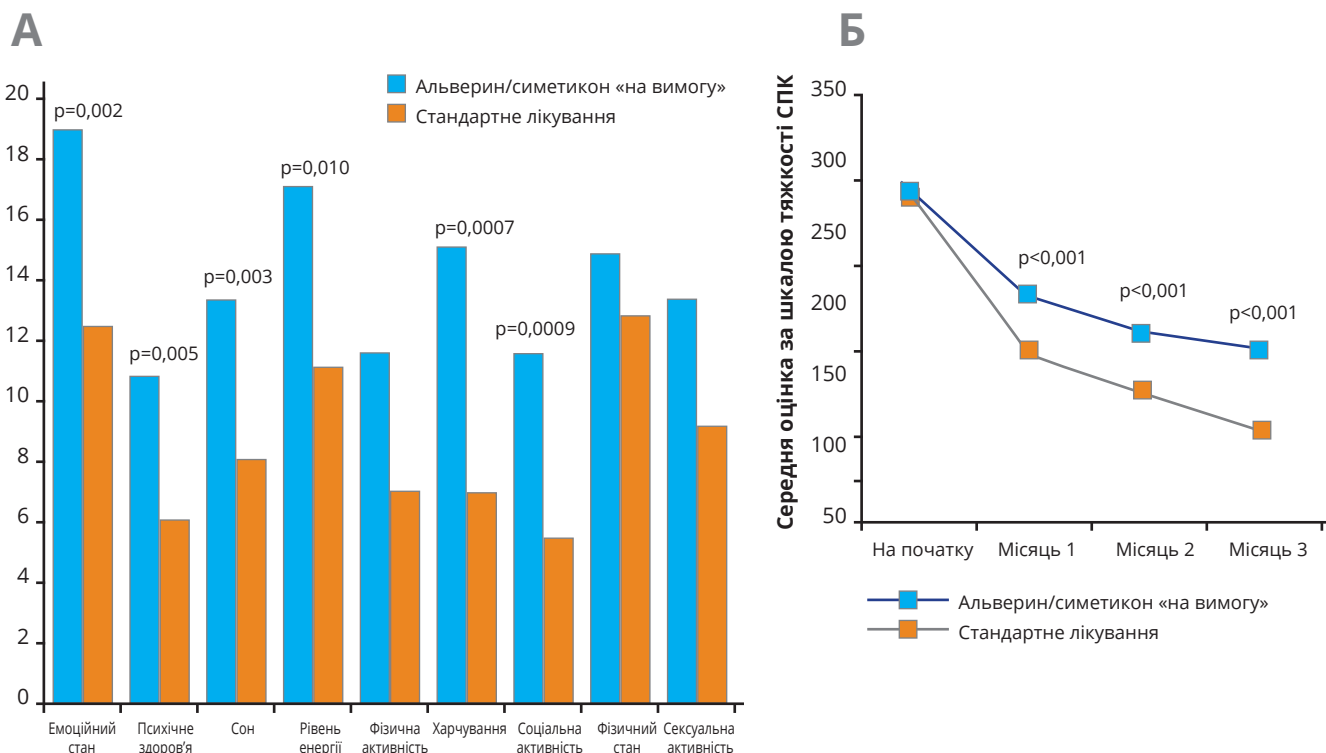


Рис. 9. Ефективність лікування комбінацією альверину/симетикону «на вимогу» порівняно з плацебо [40]

Через 6 місяців терапії в групі альверину/симетикону частіше фіксувалися позитивна відповідь на лікування та досягнення ремісії (58,6 проти 35,9% та 37,7 проти 16,0% відповідно). Абдомінальний біль зменшився в 76,1% пацієнтів із групи альверину/симетикону та в 59,2% пацієнтів групи стандартного лікування. Здуття живота зменшилося в 76,6 та 57,0% пацієнтів відповідно. Крім того, значно рідше фіксувалася депресія: оцінку за шкалою Гамільтона >10 мали 5,5% учасників групи альверину/симетикону проти 12,8% у групі стандартного лікування. Щонайменше один побічний ефект спостерігався в 40,5% учасників групи альверину/симетикону та в 41,0% осіб із групи стандартного лікування, проте тяжких побічних ефектів не зафіксовано. Важливо, що пацієнти, які приймали альверин/симетикон, витрачали на лікування вдвічі менше. Автори дійшли висновку, що стратегія довготривалого лікування СПК комбінацією альверину/симетикону в режимі «на вимогу» є ефективною для застосування в рутинній клінічній практиці, оскільки зменшує вираженість симптомів і покращує якість життя пацієнтів [40].

На фармацевтичному ринку України комбінація альверину цитрату / симетикону представлена препаратом Метеоспазміл фармацевтичної компанії «Майолі Спіндлер» (Франція). Кожна капсула містить 60 мг альверину цитрату та 300 мг симетикону; препарат призначається по 1 капсулі 2-3 рази на добу за 20-30 хвилин до прийому їжі.

ВИСНОВКИ

1. СПК – поширене функціональне захворювання, що асоціюється не лише з набридливими симптомами (біль, здуття живота, діарея, закріп), а й із депресією, зниженням працездатності та якості життя, потребою частого звернення по медичну допомогу та значними економічними витратами.
2. Комбінація альверину цитрату / симетикону (Метеоспазміл) застосовується в Європі з 1990 року для лікування функціональних розладів травного тракту й має достатню доказову базу щодо зменшення болю, покращення загального стану, функціональної активності та якості життя в пацієнтів з СПК. Установлено також протизапальний ефект альверину та здатність симетикону потенціювати основні терапевтичні впливи альверину завдяки синергетичній дії.
3. Комбінація альверину цитрату / симетикону (Метеоспазміл) у дозі 1 капсула 2-3 рази на добу є безпечною та високоефективною для лікування варіантів СПК з больовим синдромом, її можна використовувати як для тривалого контролю симптомів, так і для лікування в режимі «на вимогу», а також разом із пробіотиками. Застосування Метеоспазмілу є економічно ефективним методом лікування, що істотно зменшує витрати пацієнта.

Література

1. Drossman D.A., Tack J. Rome Foundation clinical diagnostic criteria for disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2022; 162 (3): 675-679. doi: 10.1053/j.gastro.2021.11.019.
2. Black T.P., Manolakis C.S., Di Palma J.A. "Red flag" evaluation yield in irritable bowel syndrome. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2012; 21 (2): 153-156.
3. Rome IV Diagnostic Criteria for disorders of gut-brain interaction. Rome Foundation 2016. Available at: <https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-iv-criteria>.
4. Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 10 (7): 712-721.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2012.02.029.
5. Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A., et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021; 160 (1): 99-114.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.014.
6. Kim Y.S., Kim N. Sex-gender differences in irritable bowel syndrome. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2018; 24 (4): 544-558. doi: 10.5056/jnm18082.
7. Vasant D.H., Paine P.A., Black C.J., et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2021; 70: 1214-1240.
8. Carco C., Young W., Geary R.B., Talley N.J., McNabb W.C., Roy N.C. Increasing evidence that irritable bowel syndrome and functional gastrointestinal disorders have a microbial pathogenesis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020; 10: 468. doi: 10.3389/fcimb.2020.00468.
9. Tang H.Y., Jiang A.J., Wang X.Y., Wang H., Guan Y.Y., Li F., Shen G.M. Uncovering the pathophysiology of irritable bowel syndrome by exploring the gut-brain axis: a narrative review. *Ann. Transl. Med.* 2021; 9 (14): 1187. doi: 10.21037/atm-21-2779.
10. Bornstein J.C. Serotonin in the gut: what does it do? *Front. Neurosci.* 2012; 6: 16. doi: 10.3389/fnins.2012.00016.
11. Sanger G.J., Chang L., Bountra C., et al. Challenges and prospects for pharmacotherapy in functional gastrointestinal disorders. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2010; 3: 291-305. doi: 10.1177/1756283X10369922.
12. Simrén M., Törnblom H., Palsson O.S., et al. Visceral hypersensitivity is associated with GI symptom severity in functional GI disorders: consistent findings from five different patient cohorts. *Gut*. 2018; 67: 255-262. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312361.
13. Agrawal A., Houghton L.A., Lea R., et al. Bloating and distention in irritable bowel syndrome: the role of visceral sensation. *Gastroenterology*. 2008; 134: 1882-1889. doi: 10.1053/j.gastro.2008.02.096.
14. Camilleri M., McKinzie S., Busciglio I., et al. Prospective study of motor, sensory, psychologic, and autonomic functions in patients with irritable bowel syndrome. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 6: 772-781. doi: 10.1016/j.cgh.2008.02.060.
15. Törnblom H., Van Oudenhove L., Sadik R., et al. Colonic transit time and IBS symptoms: what's the link? *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 754-760. doi: 10.1038/ajg.2012.5.
16. Ravi K., Bharucha A.E., Camilleri M., et al. Phenotypic variation of colonic motor functions in chronic constipation. *Gastroenterology*. 2010; 138: 89-97. doi: 10.1053/j.gastro.2009.07.057.
17. Agrawal A., Houghton L.A., Reilly B., et al. Bloating and distension in irritable bowel syndrome: the role of gastrointestinal transit. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104: 1998-2004. doi: 10.1038/ajg.2009.251.
18. Houghton L.A., Atkinson W., Lockhart S., et al. Sigmoid-colonic motility in health and irritable bowel syndrome: a role for 5-hydroxytryptamine. *Neurogastroenterology & Motility*. 2007; 19: 724-731. doi: 10.1111/j.1365-2982.2007.00943.x.
19. Atkinson W., Lockhart S., Whorwell P.J., et al. Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with constipation- and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2006; 130: 34-43. doi: 10.1053/j.gastro.2005.09.031.
20. Klem F., Wadhwa A., Prokop L.J., et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017; 152: 1042-1054. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.039.
21. Burns G., Carroll G., Mathe A., et al. Evidence for local and systemic immune activation in functional dyspepsia and the irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am. J. Gastroenterol.* 2019; 114: 429-436. doi: 10.1038/s41395-018-0377-0.
22. Robles A., Perez Ingles D., Myneedu K., et al. Mast cells are increased in patients with irritable bowel syndrome: a systematic review and meta analysis. *Neurogastroenterology & Motility*. 2019; 31: e13718. doi: 10.1111/nmo.13718.
23. Barbara G., Stanghellini V., De Giorgio R., et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2004; 126: 693-702. doi: 10.1053/j.gastro.2003.11.055.
24. Zhou Q., Zhang B., Verne N.G. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain*. 2009; 146: 41-46. doi: 10.1016/j.pain.2009.06.017.
25. Piche T. Tight junctions and IBS – the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation? *Neurogastroenterology & Motility*. 2014; 26: 296-302. doi: 10.1111/nmo.12315.
26. Villarreal A.A., Aberger F.J., Benrud R. Use of broad-spectrum antibiotics and the development of irritable bowel syndrome. *WMJ*. 2012; 111: 17-20.
27. Bhattarai Y., Muniz Pedrego D.A., Kashyap P.C. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2017; 312: G52-G62. doi: 10.1152/ajpgi.00338.2016.
28. Aguilera-Lizarraga J., Florens M.V., Viola M.F., et al. Local immune response to food antigens drives meal-induced abdominal pain. *Nature*. 2021; 590: 151-156. doi: 10.1038/s41586-020-03118-2.
29. Barraza-Ortiz D.A., Pérez-López N., Medina-López V.M., Minero-Alfaro J.I., Zamarripa-Dorsey F., Fernández-Martínez N.D.C., Llorente-Ramón A., Ramos-Aguilar G.A. Combination of a probiotic and an antispasmodic increases quality of life and reduces symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a pilot study. *Dig. Dis.* 2021; 39 (3): 294-300. doi: 10.1159/000510950.
30. Brenner D.M., Lacy B.E. Antispasmodics for chronic abdominal pain: analysis of North American treatment options. *Am. J. Gastroenterol.* 2021; 116 (8): 1587-1600. doi: 10.14309/ajg.0000000000001266.
31. Martínez-Vázquez M.A., Vázquez-Elizondo G., González-González J.A., Gutiérrez-Udave R., Maldonado-Garza H.J., Bosques-Padilla F.J. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Rev. Gastroenterol. Mex.* 2012; 77 (2): 82-90. doi: 10.1016/j.rgmx.2012.04.002.
32. Lee C.Y., Kim H.G., Park S.H., Jang S.G., Park K.J., Kim D.S., Kim J.H., Cho J.Y. Anti-inflammatory functions of alverine via targeting Src in the NF- κ B pathway. *Biomolecules*. 2020; 10 (4): 611. doi: 10.3390/biom10040611.
33. Gupta D., Radhakrishnan M., Kurhe Y. Anxiolytic-like effects of alverine citrate in experimental mouse models of anxiety. *Eur. J. Pharmacol.* 2014; 742: 94-101. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.08.033.
34. Daelemans S., Peeters L., Hauser B., Vandenplas Y. Recent advances in understanding and managing infantile colic. *F1000Res.* 2018; 7: F1000. Faculty Rev-1426. doi: 10.12688/f1000research.14940.1.
35. Alcántara C., Coll-Marqués J.M., Jadán-Piedra C., et al. Polyphosphate in *Lactobacillus* and its link to stress tolerance and probiotic properties. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 1944. doi: 10.3389/fmicb.2018.01944.
36. Lorenzo-Zúñiga V., Llop E., Suárez C., Alvarez B., et al. i31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (26): 8709-8716. doi: 10.3748/wjg.v20.i26.8709.
37. Cano-Contreras A.D., Minero Alfaro I.J., Medina López V.M., et al. Efficacy of i3.1 probiotic on improvement of lactose intolerance symptoms: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J. Clin. Gastroenterol.* 2022; 56 (2): 141-147. doi: 10.1097/MCG.0000000000001456.
38. Wittmann T., Paradowski L., Ducrotte P., Bueno L., Andro Delestrain M.C. Clinical trial: the efficacy of alverine citrate / simeticone combination on abdominal pain / discomfort in irritable bowel syndrome – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 31 (6): 615-624.
39. Guílera M., Balboa A., Mearin F. Bowel habit subtypes and temporal patterns in irritable bowel syndrome: systematic review. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100 (5): 1174-1184. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40674.x.
40. Ducrotte P., Grimaud J.C., Dapigny M., Personnic S., O'Mahony V., Andro-Delestrain M.C. On-demand treatment with alverine citrate / simeticone compared with standard treatments for irritable bowel syndrome: results of a randomised pragmatic study. *Int. J. Clin. Pract.* 2014; 68 (2): 245-254. doi: 10.1111/ijcp.12333.

ДІАГНОСТИКА СЕГМЕНТАРНОГО КОЛІТУ, АСОЦІЙОВАНОГО З ДИВЕРТИКУЛЬОЗОМ: ЕНДОСКОПІЧНОГО ОГЛЯДУ НЕДОСТАТНЬО

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Корольок

Поширеність сегментарного коліту, асоційованого з дивертикульозом (СКАД), становить близько 2% від усіх пацієнтів із дивертикульозом товстої кишки. Застосування винятково ендоскопічних критеріїв призводить до гіпердіагностики. Ендоскопічні ознаки СКАД (ураження слизової оболонки між дивертикулами з відсутністю змін у дивертикулах і прямій кишці) можливі в пацієнтів з іншими станами. Публікація описує п'ять клінічних випадків з ендоскопічними ознаками СКАД і спростуванням діагнозу після біопсії та лабораторних досліджень. Остаточними діагнозами були ятрогенний коліт унаслідок імунотерапії, еозинофільний коліт, інфекційний коліт, невизначена запальна хвороба кишківника та хвороба Крона. Тож ураження міждивертикулярної слизової оболонки з відсутністю ураження дивертикулів і прямої кишки не є специфічним для СКАД. Вирішальне значення для встановлення правильного діагнозу мають гістологія та лабораторні тести.

Дивертикульоз є найчастішою анатомічною зміною, яку можна виявити в товстій кишці. Переважна більшість людей із дивертикульозом не мають симптомів упродовж життя. В осіб, які мають пов'язані з дивертикулами симптоми, можливий «гострий дивертикуліт» – гостре запалення дивертикулу та/або «симптоматична неускладнена дивертикулярна хвороба», якій притаманні незначне запалення, тривалий біль у лівому та нижньому квадрантах живота й помірне підвищення фекального кальпротектину. У незначного відсотка пацієнтів із дивертикульозом виникає хронічний коліт – СКАД – хронічне запалення, що вражає лівий відділ товстої кишки, містить дивертикули та характеризується ендоскопічним і гістологічним запаленням слизової між дивертикулами. Ендоскопічне й гістологічне запалення в цій підгрупі не поширюється на пряму кишку та проксимальний відділ товстої кишки. За даними сучасної літератури, поширеність СКАД становить приблизно 2% від усіх пацієнтів із дивертикульозом. Основними для підтвердження діагнозу вважалися ендоскопічні зміни. Для оцінювання ендоскопічних уражень у разі СКАД запропоновано ендоскопічну класифікацію A. Tursi та співавт. (2010). Проте для правильної діагностики СКАД недостатньо лише ендоскопічних змін. Причина полягає в тому, що за відсутності гістологічної оцінки СКАД діагностується помилково. Ця публікація описує серію випадків, у яких комбінація гістології та лабораторних досліджень дала змогу встановити інший діагноз.

СЕРІЯ ВИПАДКІВ

Серія випадків включає 5 дорослих пацієнтів, яким встановлено діагноз у лікарні Л. Боломо на базі медичної школи Католицького університету в Римі за період від січня 2019 р. до серпня 2023 р. В усіх випадках первинний діагноз СКАД, встановлений за ендоскопічними критеріями, суперечив гістології та/або результатам лабораторних тестів, що змінювало остаточний діагноз. Усі виконані процедури відповідали етичним стандартам інституційного та/або національного дослідницького комітету, а також Гельсінкській декларації 1964 р. та її пізнішим поправкам. Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на проведення колоноскопії й обробку персональних даних.

Випадок 1. Жінка віком 41 рік із метастатичним раком молочної залози під час лікування трастузумабом упродовж 6 місяців пройшла колоноскопію через рецидив ректальної кровотечі без болю в животі через 3 місяці після початку лікування трастузумабом. Колоноскопія показала дивертикульоз сигмоподібної кишки – плямисті червоні ділянки з ерозіями, без запалення в дивертикулах (рис. 1А) та без ураження проксимального відділу товстої кишки та прямої кишки. Ендоскопічна картина відповідала СКАД типу В за класифікацією A. Tursi та співавт. (2010). Гістологія сигмоподібної кишки (рис. 1В) та прямої кишки (рис. 1С) показала помірне активне запалення без архітектурних змін. Бактерійний і паразитарний аналізи калу негативні. Отже, діагноз СКАД спростовано; встановлено

остаточний діагноз «Гострий коліт унаслідок імунотерапії». Пацієнтка успішно пролікована поєднанням месалазину та беклометазону дипропіонату.

Випадок 2. Чоловік віком 59 років із гіперчутливістю до харчових алергенів (арахіс), інгалаційних алергенів (трави) та кетопрофену пройшов колоноскопію через повторні епізоди діареї (до 6 випорожнень на день) без болю в животі або ректальної кровотечі. Повне лабораторне дослідження не виявило жодних відхилень, кількість еозинофілів у нормі (170 клітин/мкл). Колоноскопія виявила дивертикульоз сигмоподібної кишки та низхідної ободової кишки без ознак запалення в дивертикулах, червоні плями розміром 0,5-1 см у низхідній і сигмоподібній кишках (рис. 1D). Запальних змін в інших відділах товстої кишки не виявлено. Ендоскопічна картина відповідала СКАД типу А за класифікацією A. Tursi та співавт. (2010). Гістологія сигмоподібної кишки виявила незначний хронічний запальний інфільтрат (рис. 1E: 20 клітин у полі зору (ПЗ); 1 ПЗ = 0,196 мм²); у прямій кишці спостерігалася легке гостре-хронічне запалення з еозинофільною інфільтрацією й еозинофільним криптитом без архітектурних змін (рис. 1F; 43 клітини в ПЗ; 1 ПЗ = 0,196 мм²). Бактерійний

і паразитарний аналізи калу негативні. Діагноз СКАД спростовано; остаточний діагноз – еозинофільний коліт. Пацієнт успішно пролікований комбінацією будесоніду та левоцетиризину.

Випадок 3. Чоловік віком 37 років госпіталізований із підвищенням температури тіла до 38 °С, болем у животі, діареєю (до 10 дефекацій на добу), часто з кровотечею. Дані лабораторних тестів: лейкоцитоз (лейкоцити – 11 250/мкл), С-реактивний протеїн (СРП) – 29,3 мг/дл, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – 82 мм/год, фекальний кальпротектин – 797 мкг. При колоноскопії виявлено дивертикульоз сигмоподібної кишки без ознак запалення в дивертикулах, але з дифузним набряком складок товстої кишки й ерозіями (рис. 1G). В інших відділах товстої кишки спостерігалася дифузна гіперемія без ерозій, особливо в прямій кишці. Ендоскопічні ознаки відповідали СКАД типу D за класифікацією A. Tursi та співавт. (2010). Гістологія сигмоподібної кишки (рис. 1H) та прямої кишки (рис. 1I) показала дифузне активне запалення з криптитом і абсцесами в криптах без архітектурних змін. Діагноз СКАД відхилено, запідозрено виразковий коліт. Проте бактерійний аналіз калу виявив інфекцію *Salmonella typhi*, підтверджену серодіагностикою Widal-Wright

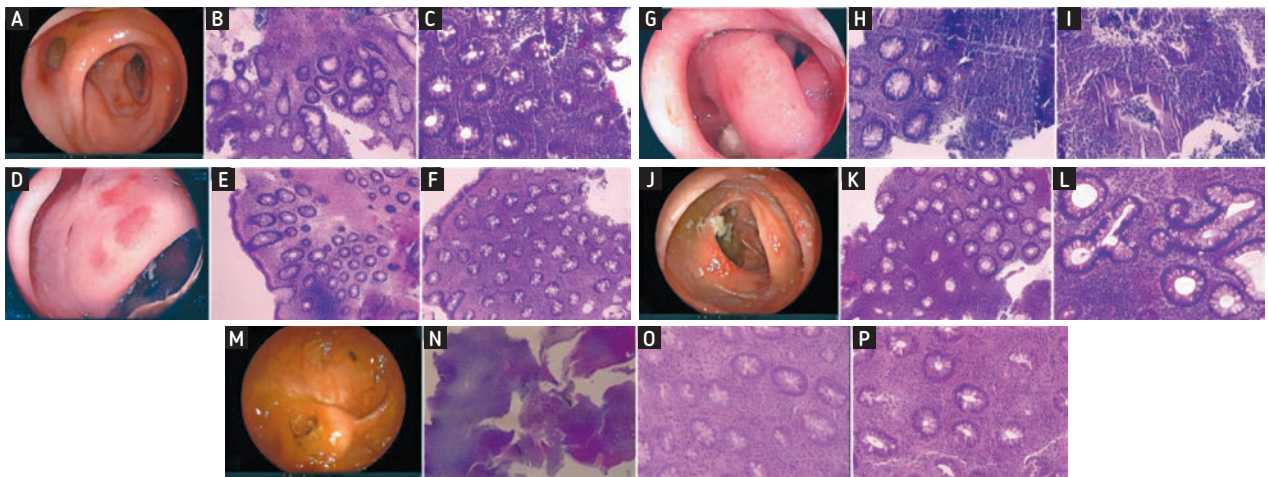


Рис. 1. Ендоскопічні та гістологічні дані пацієнтів

Пацієнт 1. Червоні плями з ерозіями на складках товстої кишки, що не поширюються на дивертикули в сигмоподібній кишці (A). Гістологічно легке активне запалення в сигмоподібній кишці (B) та прямій кишці (C). Остаточний діагноз: ятрогенний коліт.

Пацієнт 2. Червоні плями на складках товстої кишки, зони дивертикулів у сигмоподібній кишці інтактні (D). Гістологічно хронічне запалення в сигмоподібній кишці (E); в прямій кишці легке гостре-хронічне запалення з еозинофілами та криптитом (F). Остаточний діагноз: еозинофільний коліт.

Пацієнт 3. Дифузний набряк складок товстої кишки й ерозії в сигмоподібній кишці (G). Гістологія сигмоподібної кишки (H) та прямої кишки (I): дифузне активне запалення з криптитом і абсцесами в криптах без архітектурних змін. Остаточний діагноз: інфекційний коліт.

Пацієнт 4. Гіперемія й ерозії на верхівці товстокишкової складки в низхідній ободовій кишці (J). Гістологія сигмоподібної кишки (K) та прямої кишки (L): активне запалення без криптиту з деформацією залоз і дефіцитом муцину. Остаточний діагноз: невизначена запальна хвороба кишківника.

Пацієнт 5. Ізольовані афти на слизовій між дивертикулами в місці переходу низхідної кишки в сигмоподібну (M). Гістологія клубової кишки: значна інфільтрація з деструкцією залоз (N), у сигмоподібній кишці (O) та прямій кишці (P) активне запалення з криптитом і абсцесами в криптах без деформації залоз та/або виснаження муцину. Остаточний діагноз: хвороба Крона клубової кишки та дистальної товстої кишки.

(антиген O і антиген H >1:160). Остаточний діагноз – інфекційний коліт. Пацієнт успішно пролікований триметопримом/сульфаметоксазолом.

Випадок 4. Чоловіку 66 років проведено колоноскопію через біль у животі, діарею (до 8 дефекацій на добу) й ректальні кровотечі протягом 3 місяців. Виявлено дивертикульоз сигмоподібної та низхідної кишок без ознак запалення в дивертикулах, але з ерозіями у верхній частині складок товстої кишки (рис. 1J). Ендоскопічні прояви відповідали СКАД типу В за класифікацією A. Tursi та співавт. (2010). Гістологія сигмоподібної кишки (рис. 1K) та прямої кишки (рис. 1L) виявила активне запалення з деформацією залоз і дефіцитом муцину. Діагноз СКАД відхилено. Пошук бактерій і паразитів у калі виявився негативним. Установлено остаточний діагноз невизначеної запальної хвороби кишківника. Пацієнт успішно пролікований поєднанням месалазину й беклометазону дипропіонату.

Випадок 5. Жінці 30 років проведено колоноскопію через біль у животі, діарею (до 5 дефекацій на добу), ректальні кровотечі впродовж 6 місяців. Лабораторні тести показали лейкоцитоз (лейкоцити – 10 990/мкл), СРП – 19,7 мг/дл, ШОЕ – 46 мм/год, фекальний кальпротектин – 993 мкг/г. Колоноскопія виявила дивертикульоз сигмоподібної та низхідної кишок без ознак дивертикулярного запалення з афтозним ураженням слизової між дивертикулами (рис. 1M). Ендоскопічна картина відповідала СКАД типу С за класифікацією A. Tursi та співавт. (2010). Проте гістологія клубової кишки (рис. 1N), сигмоподібної кишки (рис. 1O) та прямої кишки (рис. 1P) продемонструвала значне активне запалення (в клубовій кишці трансмуральне) з криптитом і абсцесами в криптах, без деформації залози й дефіциту муцину. Діагноз СКАД спростовано. Встановлено остаточний діагноз хвороби Крона з ураженням термінального відділу клубової кишки та дистального відділу товстої кишки. Пацієнт успішно пролікований будесонідом перорально та месалазином місцево.

ОБГОВОРЕННЯ

Хоча запропоновано чіткі діагностичні критерії СКАД, іноді ендоскопічні критерії застосовуються неправильно. Наприклад, на рисунку 2 показано випадок помірного ураження сигмоподібної



Рис. 2. Невеликі ізольовані червонуваті ураження у верхній частині складок сигмоподібної кишки під час колоноскопії

Примітка. Такі ураження часто помилково вважають легким СКАД – тип А за класифікацією A. Tursi та співавт. (2010). Проте це неспецифічне ураження, спричинене очищенням кишківника чи проходженням ендоскопа, що вказує на важливість не лише ендоскопічної оцінки, а й гістології та лабораторних тестів для встановлення правильного діагнозу.

кишки, котре часто виявляється під час колоноскопії та помилково визначається як СКАД.

Це призводить до гіпердіагностики СКАД, а отже, переоцінки поширеності та неправильного лікування. Здебільшого ризик помилки можливий у випадках, коли діагноз ґрунтується винятково на ендоскопічних ознаках і не проводиться гістологія прямої кишки, особливо за відсутності ендоскопічних ознак запалення. Насправді подібні ендоскопічні ознаки притаманні іншим станам, як-от запальні хвороби кишківника, інфекційний та еозинофільний коліт. Особливо актуально діагностувати інфекційний та еозинофільний коліт, оскільки неправильний діагноз призводить до неправильного лікування з реальним ризиком загострення симптомів.

ВИСНОВКИ

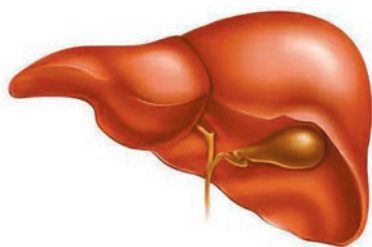
СКАД – рідкісна хронічна хвороба, що вражає слизову оболонку лівого відділу товстої кишки між дивертикулами. Діагноз устанавлюється за ендоскопічними та гістологічними критеріями. Лікування зазвичай ґрунтується на протизапальних препаратах. Деякі хвороби товстої кишки можуть імітувати ендоскопічну картину СКАД. Біопсія клубово-ободової кишки та лабораторні дослідження допомагають установити правильний альтернативний діагноз. Щоб уникнути помилки, потрібно провести повну ендоскопічну оцінку та біопсію.

Література

Tursi A., Nenna R. Endoscopic appearance is not sufficient for a diagnosis of segmental colitis associated with diverticulosis. Ann. Gastroenterol. 2024 May-Jun; 37 (3): 377-380. doi: 10.20524/aog.2024.0875.

СКЛАДНІ КІСТОЗНІ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ: КЛАСИФІКАЦІЯ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Корольук



Кістозні ураження печінки поділяються на прості та складні; їх поширеність коливається від 2,5 до 18%. Більшість випадків припадає на прості кісти печінки (ПКП) – зазвичай безсимптомні доброякісні утворення стабільних розмірів, що рідко потребують лікування. Складні кістозні ураження печінки включають уроджені, передракові, неопластичні, інфекційні та посттравматичні ураження. У поєднанні з клінічними й лабораторними даними

ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ) й УЗД з контрастуванням надають діагностичну інформацію та класифікують складні кістозні ураження печінки. Більшість складних кіст потребують хірургічного втручання, тому проблема точної діагностики в цих випадках особливо актуальна, адже за відсутності ефективного лікування потенційно збільшуються захворюваність і смертність. Отож оновлена інформація щодо діагностики, класифікації й ефективного лікування найпоширеніших складних кістозних уражень печінки є актуальною.

ПУХЛИННІ КІСТОЗНІ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ

Муцинозно-кістозні новоутворення (МКН) печінки, раніше відомі як біліарні цистаденоми (БЦА) чи біліарні цистаденокарциноми (БЦАК), становлять близько 3-5% усіх кістозних уражень печінки. Разом із внутрішньопотоковими папілярними новоутвореннями жовчних шляхів (ВПНЖШ) БЦА та БЦАК належать до муциносекретувальних кістозних новоутворень печінки й жовчних шляхів. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) у класифікації пухлин печінки та внутрішньопечінокових жовчних шляхів 2019 року виділила «важливі та бажані критерії» для патологічної діагностики біліарних МКН: 1) наявність кістозного новоутворення печінки без сполучення із жовчними шляхами; 2) стовпчастий і кубоподібний епітеліальний покрив із варіабельною продукцією муцину; 3) строма яєчникового типу. Вказані ознаки не стосуються ВПНЖШ, які сполучаються із жовчними шляхами та не мають строми яєчникового типу. Класифікація ВООЗ не передбачає використання попередніх термінів – БЦА та БЦАК. За неопластичним прогресуванням МКН класифікують на: 1) МКН з інтраепітеліальною неоплазією (дисплазією) низького

ступеня; 2) МКН з інтраепітеліальною неоплазією високого ступеня; 3) МКН з асоційованою інвазивною карциномою.

Неінвазивні МКН печінки

Неінвазивні МКН – утворення розмірами 1,5-35 см із повільним ростом, зазвичай у лівій частці печінки. Захворюваність становить 1-5 на 100 000 осіб; часто трапляються в жінок віком 45 років. У 10-20% випадків можлива позапечінокова та жовчноміхурова локалізація. Злоякісна трансформація МКН з асоційованою інвазивною карциномою (раніше БЦАК) можлива у 12-30% випадків. Гістологічно неінвазивні МКН складаються з трьох шарів: зовнішнього колагенового шару; мезенхімального стромального шару, що нагадує строми яєчника; муциносекретувального стовпчастого епітеліального шару. Подібно до нормального біліарного епітелію, внутрішній епітеліальний шар кісти позитивно забарвлюється на СК-7 і СК-19 при застосуванні спеціальних барвників для ідентифікації клітин, що секретують муцин (наприклад, MUC5AC). Імуногістохімія виявляє естрогенові рецептори у стромальних клітинах.

У разі складних кістозних уражень печінки діагностичним тестом першого вибору є УЗД, яке краще за інші методи візуалізації визначає наявність внутрішніх перегородок. УЗД-ознаки пухлини: овоїдні багатокістозні внутрішньопечінкові утворення з потовщеними нерівними стінками та численними тонкими перегородками. Характерними ознаками МКН на УЗД з контрастом є артеріальне посилення стінки кісти, внутрішньої перегородки, стінкових і септальних вузликів та інтракістозних солідних компонентів із подальшим прогресивним вимиванням під час портальної та пізньої фаз.

На КТ неінвазивні МКН мають вигляд поодиноких внутрішньопечінкових багатокістозних утворень із чіткою товстою або неправильною фіброзною стінкою, внутрішніми перегородками, стінковими вузликами, зрідка з кальцифікацією капсули. Щільність пухлини на КТ-зображеннях без підсилення відповідає щільності води (≤ 30 HU) та може відрізнитися в різних вогнищах усередині кісти через наявність серозної, муцинозної рідини з домішками жовчі, кристалів холестерину та некротичного або гнійного матеріалу. Підсилення контрастом спостерігається вздовж стінки кісти, в ділянках внутрішніх перегородок і стінкових або перегородкових вузликів.

МРТ або магнітно-резонансна холангіопанкреатографія (МРХПГ) має найвищу чутливість для анатомічного окреслення гепатобілярних кістозних

уражень порівняно з КТ. Типові результати МРТ включають наявність великого багатолокулярного рідинного об'ємного утворення з низьким сигналом T1, високим сигналом T2, товстими стінками неправильної форми та підсиленням стінки кісти й перегородок після введення гадолінію. Такі ознаки, як тонкі перегородки, внутрішній крововилив, білково-казеозний детрит, рівні рідини-рідини, зв'язок із жовчними шляхами та проксимальним розширенням жовчних шляхів, краще видно на МРТ (рис. 1).

Специфічною ознакою, що диференціює МКН від простих кіст із перегородками, є зв'язок перегородок із зовнішнім контуром стінки кісти. Зокрема, для ПКП характерні перегородки, які відходять від зовнішніх макролобуляцій або ділянок увігнутості стінки кісти (специфічність – 91-100%); у разі МКН перегородки зазвичай відходять від інших ділянок стінки кісти (специфічність – 56-93%). Аспірація тонкою голкою при МКН не рекомендована, зважаючи на ризик дисемінації пухлини. Підвищені рівні СА 19-9 і СЕА варіюють у широких межах, а отже, клінічна користь цих маркерів обмежена. Найкращу діагностичну здатність для диференціації злоякісних кіст від ПКП продемонстрував рівень TAG-72 (також відомий як CA72-4) в рідині кісти >25 Од/мл. Труднощі в диференціації неінвазивних та інвазивних МКН, а також значний відсоток злоякісної трансформації зумовлюють потребу в їх повному хірургічному видаленні.

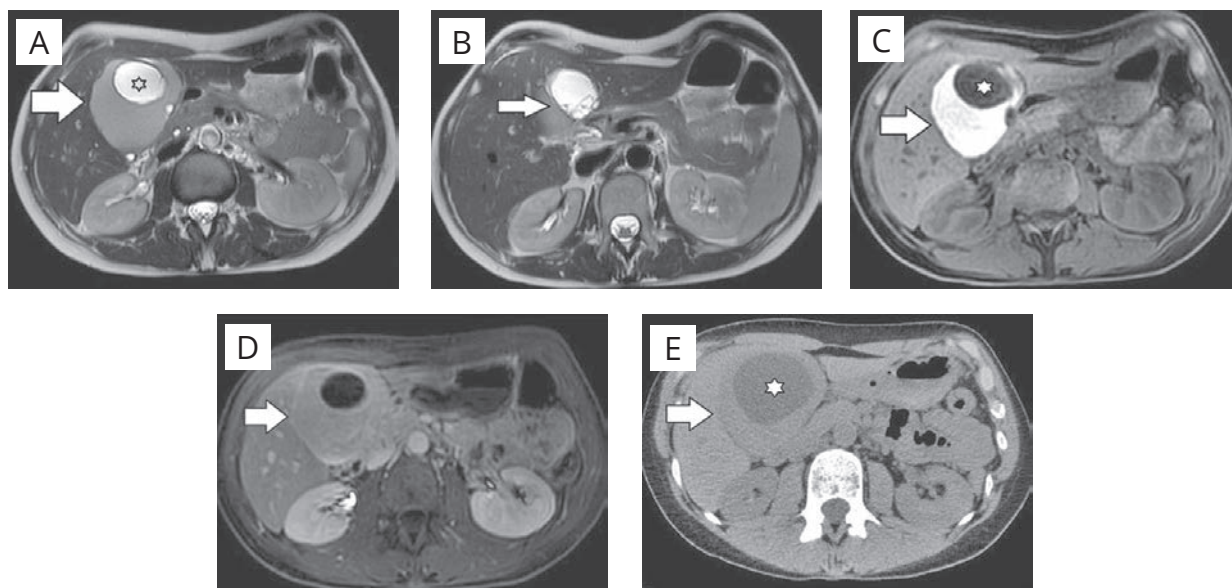


Рис. 1. Муцинозно-кістозне новоутворення в жінки віком 41 рік

Примітки. Поперечні зображення в режимі T2 (A, B) та T1 (C) демонструють велике багатокістозне ураження (стрілка) в лівій частці печінки. Об'ємне утворення чітко окреслене; центральна частина (зірочка) гіперінтенсивна на T2 та гіпоінтенсивна на T1, що свідчить про наявність серозного вмісту; навколо матеріал із високою інтенсивністю сигналу T1, що відповідає муцинозному вмісту (C). Поперечне зображення в режимі T1 із відстроченим пригніченням жиру після контрастування (D) демонструє підсилення стінки кісти та перегородки. КТ без контрасту в тієї самої пацієнтки (E) демонструє ураження з кістозною частиною щільності води – 10 HU (зірочка) й ізощільною навколишньою частиною (стрілка) із середньою КТ-щільністю 45 HU.

МКН з асоційованою інвазивною карциномою

Поширеність інвазивних МКН становить $\approx 6\%$ усіх випадків МКН, частіше вони трапляються в чоловіків похилого віку. Характерними ознаками є великі розміри з трубчастою або тубулопапілярною структурою. Проте на підставі візуалізації інвазивні та неінвазивні МКН зазвичай важко диференціювати. Корисними для диференціації можуть бути клінічні прояви, демографічні ознаки (вік, стать) і показники функції печінки. Підвищення показників функції печінки при інвазивних МКН відбувається внаслідок інвазії біліарних шляхів, натомість сироваткові рівні CEA та CA 19-9 мають помірну прогностичну цінність.

При візуалізації обидва новоутворення мають вигляд солітарних внутрішньопечінкових багатофокальних кістозних пухлин. Внутрішні перегородки без вузликів більше вказують на неінвазивні МКН. Пристінкові або перегородкові вузли, а також нерівномірне потовщення стінки кісти підвищують імовірність злоякісності, хоча можливі й за доброякісних МКН. Діаметр вузликів >10 мм та/або значний солідний компонент, наявність внутрішньокістозного детриту, грубих кальцифікатів підвищують імовірність інвазивного МКН.

Молекулярні дослідження показали, що мутації *KRAS*, підвищення регуляції шляхів Hedgehog і Wnt, а також зниження регуляції шляхів T-хелперів 1-го та 2-го типів є потенційними молекулярними механізмами, які спричиняють поступове переродження доброякісних МКН в інвазивні ураження.

Внутрішньопотокові папілярні новоутворення жовчних шляхів

Термін «ВПНЖШ» (Chen et al., 2001) визначає епітеліальну пухлину жовчних шляхів, що характеризується наявністю виразного, часто багатофокального (до 50% випадків), папілярного або ворсинчастого епітеліального ураження всередині просвіту жовчної протоки з або без ($2/3$ випадків) продукції муцину з розширенням жовчної протоки. Ці утворення складаються з біліарних папілом, що можуть виникати в будь-якій частині жовчних шляхів – внутрішньопечінкових (69%), позапечінкових (22%) або ворітних (9%). ВПНЖШ характеризуються зв'язком із жовчними протоками та дистальною дилатацією жовчних шляхів унаслідок утворення муцину в просвіті (на відміну від проксимальної дилатації, яка частіше спостерігається при МКН

унаслідок зовнішньої компресії). З незрозумілих причин найчастіше уражаються жовчні протоки в лівій частці.

ВПНЖШ становлять $\approx 10\text{--}15\%$ пухлин жовчних шляхів. Частими симптомами є біль у правому підребер'ї (35–88%), рецидивний холангіт (5–59%) і механічна жовтяниця (20–36%). Лабораторне дослідження може виявити зміни показників функції печінки та білірубину. Підвищення СА 19-9 у сироватці крові має обмежену специфічність, оскільки часто асоціюється із запальними або неопластичними станами, які супроводжуються холестазом або холангітом.

ВПНЖШ та біліарні внутрішньоепітеліальні новоутворення є двома основними ранніми доінвазивними ураженнями, що призводять до інвазивних холангіокарцином. Зважаючи на злоякісний потенціал, вони надалі поділяються на диспластичні ураження низького та високого ступенів, а також ВПНЖШ, асоційовані з інвазивною карциномою. Інактивація *P53* і *p16*, а також мутації *KRAS* відбуваються на ранніх стадіях ВПНЖШ, тоді як втрата *SMAD4/DPC4* спостерігається на пізніх стадіях хвороби. Іноді можливі ядерна експресія β -катеніну та мутації *GNAS*.

Трансабдомінальне УЗД дає змогу визначити дилатацію жовчних шляхів і гепатолітіаз, але чутливість у діагностиці ВПНЖШ обмежена (41%). Для точнішого діагнозу та встановлення стадії необхідна КТ з контрастним підсиленням (чутливість – 50%) або МРТ/МРХПГ (чутливість – 65,5%). Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія демонструє внутрішньопросвітні ураження як неправильні дефекти наповнення в жовчних протоках. Додатковими ендоскопічними ознаками муцинопродукувальних ВПНЖШ є розширена ампула Фатера у формі «риб'ячого рота» з видимим дренажем муцину. Ендоскопічне УЗД дає змогу оцінити глибину інфільтрації стінки жовчної протоки, а також виявляє нерівномірно збільшені гепатодуоденальні лімфатичні вузли. Холангіоскопія дає можливість безпосередньої візуалізації солідної частини ВПНЖШ, виявляючи ураження, які не видно на початковій візуалізації, приблизно в третині випадків; окрім того, цей метод дає змогу провести біопсію. Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ-КТ) всього тіла може бути корисною в сумнівних випадках ВПНЖШ, коли підвищене поглинання фтордезоксиглюкози (ФДГ) допомагає визначити основну локалізацію злоякісної пухлини.

Існує чотири чіткі рентгенологічні моделі ВПНЖШ залежно від розміру та морфології внутрішньопотокової пухлини, ступеня секреції муцину й розташування пухлини (рис. 2).

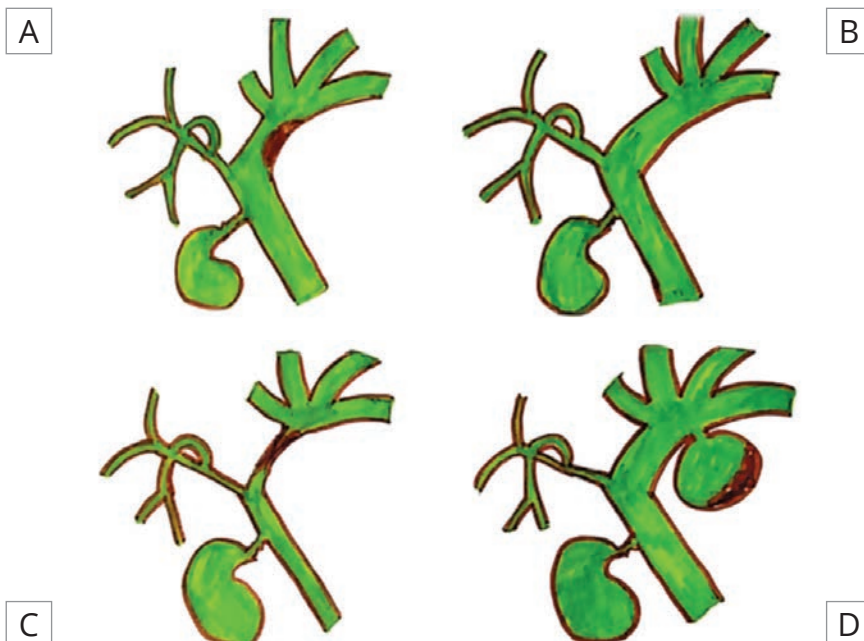


Рис. 2. Внутрішньопроотокові папілярні новоутворення жовчовивідних шляхів

Примітки. Чотири рентгенологічні типи: А – внутрішньопроотокова пухлина (коричневого кольору) з проксимальним і дистальним розширенням протоків; В – непропорційне розширення без пухлини; С – внутрішньопроотокове утворення з проксимальним розширенням протоки; D – вогнищеве кістозне розширення з папілярною пухлиною.

Внутрішньопроотокові пухлини з проксимальним розширенням протоки (ВПНЖШ 1-го типу)

У разі ВПНЖШ, що не секретує муцин, внутрішньопроотокова пухлина може спричинити обструкцію з проксимальним розширенням жовчних шляхів. На КТ-зображеннях в артеріальній фазі такі пухлини демонструють тенденцію до ізопідсилення порівняно з прилеглою паренхімою печінки. Зображення в пізній фазі допомагають диференціювати ВПНЖШ від холангіокарцином: ВПНЖШ мають тенденцію «вимиватися» через незначну кількість фіброзної тканини в клітинній фіброваскулярній ніжці, натомість холангіокарциномам притаманне уповільнене поступове підсилення через високий уміст сполучної тканини. На МРТ-зображеннях у Т2-режимі ВПНЖШ 1-го типу зазвичай демонструють папілярний візерунок із середнім і низьким сигналом, який легко ідентифікується на тлі жовчі з високою інтенсивністю Т2-сигналу. Наявність значно знижених коефіцієнтів дифузії в дифузійно-зважених зображеннях підвищує ймовірність ВПНЖШ, асоційованої з інвазивною карциномою.

Непропорційне розширення без видимої пухлини (ВПНЖШ 2-го типу)

Ідентифікувати муциносекретувальні ВПНЖШ без видимої внутрішньопроотокової пухлини дуже складно, оскільки єдиною рентгенологічною

знахідкою може бути сегментарне або лобарне розширення жовчної протоки на МРХПГ. Щоб локалізувати пухлину, спочатку слід оцінити сегмент печінки з найпомітнішою дилатацією жовчних шляхів і асоційованою атрофією. Внутрішньопроотокові лінійні або криволінійні гіпоінтенсивні смуги в розширеній жовчній протоці (ознака «павутилки») є високоспецифічною ознакою ВПНЖШ (99-100%), однак її чутливість не перевищує 53%.

Внутрішньопроотокова пухлина з проксимальним і дистальним розширенням протоків (ВПНЖШ 3-го типу)

Найпоширеніший підтип ВПНЖШ, класичними проявами якого є внутрішньопроотокова папілярна пухлина, схожа на цвітну капусту, пов'язана з дилатацією жовчних шляхів проксимальніше та дистальніше внаслідок секреції муцину.

Вогнищеве кістозне розширення з папілярною пухлиною (ВПНЖШ 4-го типу)

У разі ВПНЖШ 4-го типу надмірне утворення муцину призводить до підвищення внутрішньопроотокового тиску й аневризматичного розширення жовчних шляхів або кістозного розширення перибілярних залоз. ВПНЖШ кістозного типу мають вигляд багатолокулярних кістозних утворень («гроно винограду») з посиленими стінковими вузликами (рис. 3). ВПНЖШ 4-го типу дуже схожі на МКН;

їх можна диференціювати за зв'язком між кістозним ураженням і жовчними протоками, що найкраще демонструє МРХПГ. На відміну від ВПНЖШ кістозного типу, для МКН не є характерним розширення жовчних шляхів. Досить корисними для диференціації є препарати на основі гадолінію, що виділяються в осередок ураження в гепатобіліарній фазі. Крім того, диференційна діагностика має включати ускладнені кісти печінки, локалізовану хворобу Каролі та рідкісні кістозні гемангіоми, лімфангіоми, кісти печінки з ембріологічної передньої кишки, мезенхімальні гематоми або тератоми.

Слід зазначити, що підозра на ВПНЖШ 1-го, 3-го й 4-го типів потребує диференціації з інвазією протоків гепатоцелюлярною карциномою та внутрішньопротоковими метастазами. Характерні ознаки гепатоцелюлярної карциноми: гіперваскулярна паренхіматозна пухлина з уповільненим вимиванням у пацієнтів із відповідними чинниками ризику. Метастази асоціюються із суміжною паренхіматозною пухлиною й анамнезом первинної злоякісної пухлини, зазвичай колоректального походження.

ВПНЖШ демонструють мікроскопічні фіброваскулярні ядра чи тубулопапілярні утворення в жовчних протоках. Епітелій може бути панкреатобіліарного, кишкового, шлункового або онкоцитарного типу з різним ступенем атипії. Залежно від гістопатологічного підтипу ВПНЖШ експресують специфічні білки муцинового ядра (MUC5AC та MUC6)

у панкреатобіліарних і шлункових клітинах, MUC1 у панкреатобіліарних клітинах і MUC2 у клітинах кишкового типу. Строма пухлини є фіброзною, а не схожою на яєчники, як у разі МКН. Більшість карцином, що виникають унаслідок ВПНЖШ, є холангіокарциномами панкреатобіліарного типу, тоді як муцинозні карциноми зазвичай асоціюються з пухлинами кишкового типу. ВПНЖШ з інвазивними характеристиками відповідають стадії внутрішньопечінкової холангіокарциноми, але мають кращий прогноз, що визначається глибиною інвазії та часткою (%) інвазивного компонента.

◎ Варіанти лікування ◎

Лікування може бути показано для симптоматичних або сумнівних ПКП. Відкрита чи лапароскопічна фенестрація є лікуванням першої лінії для дренування ПКП у черевній порожнині, що в 92% випадків сприяє зменшенню симптомів. Лапароскопічна фенестрація в поєднанні з марсупіалізацією виявилася безпечною й ефективною в пацієнтів із ПКП >15 см у діаметрі, з єдиним рецидивом, зареєстрованим упродовж спостереження тривалістю 41 місяць. Ендоскопічне трансгастральне дренування кісти є привабливим варіантом лікування, що усуває потребу в розрізах. Проте такий варіант можливий лише в разі поверхнево розташованих лівобічних кіст печінки, якщо процедура не проводиться лапароскопічно.

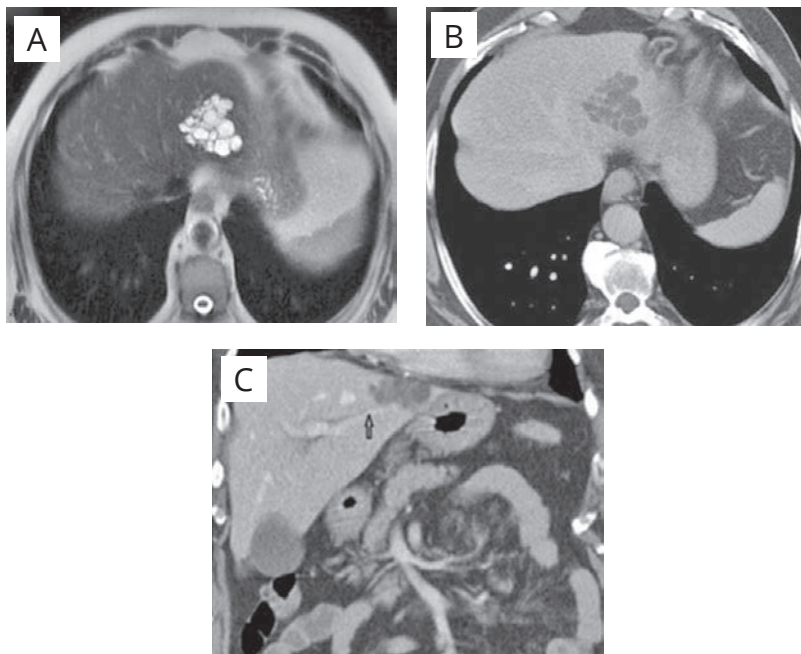


Рис. 3. Вогнищеве кістозне розширення з папілярною пухлиною

Примітки. А – аксіальна МРТ у T2-режимі: багатолокулярна внутрішньопечінкова пухлина з чіткими краями у вигляді «грона винограду», що містить рідинний уміст високої інтенсивності та численні внутрішні перегородки. В – аксіальна КТ: багатолокулярне кістозне ураження демонструє товсті внутрішні перегородки зі стійким посиленням у пізній фазі. С – КТ у корональній портальній фазі: в лівій частці печінки чітко окреслена багатолокулярна кістозна пухлина в безпосередній близькості від гіподенсної лінійної лівої внутрішньопечінкової жовчної протоки (стрілка).

Склеротерапія – простий, безпечний та ефективний метод лікування, показаний ослабленим пацієнтам. Склерозувальний агент (дегідратований спирт або тетрациклін) вводять у ПКП після повної аспірації вмісту. У багатоцентровому дослідженні за участю пацієнтів із ПКП >5 см у діаметрі повна клінічна відповідь через 6 місяців становила 55%, тоді як у разі складних кіст, що мали геморагічний уміст або значну кількість інтракістозного детриту, спостерігався менший клінічний ефект. За підозри на злоякісну пухлину необхідна резекція печінки з чіткими краями.

Через обмеження передопераційних діагностичних інструментів будь-яка підозра на МКН в ідеалі потребує хірургічного видалення з негативними межами. Золотим стандартом лікування є радикальна резекція з широким (>2 см) хірургічним краєм, особливо в разі МКН з асоційованою інвазивною карциномою. Патологічна стадія інвазивних МКН відповідає стадії внутрішньопечінкових холангіокарцином, але прогноз сприятливіший через меншу клінічну агресивність, повільний ріст і рідкісні метастази. У ретроспективному дослідженні в пацієнтів із МКН після повної хірургічної резекції (R0) не спостерігалось рецидивів. Частка пацієнтів, які вижили через 1, 3 та 5 років після операції, становила 100, 100 та 75% відповідно. В іншому дослідженні частота рецидивів МКН становила 5% після резекції або енуклеації та до 100% після фенестрації. Аналіз 25 досліджень, які включали 103 пацієнтів із МКН, демонструє, що основним показанням до вибору енуклеації замість резекції печінки була велика кіста, розташована в центральній частині печінки. Огляд даних засвідчив нульову частоту рецидивів, відсутність післяопераційних смертей і віддалених злоякісних пухлин. Отже, енуклеація МКН є безпечним та ефективним варіантом для пацієнтів, яким не можна виконати велику гепатектомію.

Хірургічна резекція – основний метод лікування ВПНЖШ. Обсяг хірургічної резекції залежить від локалізації пухлини, ступеня ураження жовчних шляхів та індивідуальних характеристик пацієнта. Здебільшого достатньо провести радикальну хірургічну резекцію, яка включає гепатектомію з резекцією жовчної протоки або без неї. У разі агресивніших ВПНЖШ з позитивними краями резекції можна виконати велику гепатектомію або ортотопічну трансплантацію печінки, за потреби з панкреатодуоденектомією. Після радикальної хірургічної резекції пацієнти з ВПНЖШ мають значно кращий прогноз порівняно з холангіокарциномами, з 5-річним виживанням без захворювання до 81%. Позитивні краї резекції, позитивні лімфатичні вузли, інвазія пухлини ≥ 5 мм та інвазивний компонент $\geq 10\%$ асоціюються з гіршим прогнозом.

Зважаючи на частоту інвазивності та метастазів у пацієнтів із ВПНЖШ, а отже, й високу ймовірність рецидиву, рекомендується регулярне післяопераційне спостереження з короткими інтервалами візуалізації.

ІНФЕКЦІЙНІ КІСТИ

Основними видами складних кіст печінки інфекційної етіології є: бактерійні, грибові й амебні абсцеси печінки та гідатидні кісти печінки.

◎ Абсцес печінки ◎

Піогенні абсцеси печінки виникають унаслідок висхідного холангіту, гематогенної дисемінації чи пілефлебиту після інтраабдомінальних інфекцій, як-от гострий апендицит або дивертикуліт. Захворюваність вища в пацієнтів середнього чи похилого віку. Клінічні прояви включають вечірню субфебрильну лихоманку, втому, біль у правому верхньому квадранті, чутливу гепатомегалію та лейкоцитоз. На КТ з контрастним підсиленням інфекційні абсцеси демонструють периферичний інтенсивний ободок, що оточує центральну зону низької інтенсивності та зовнішню зону низької інтенсивності, зумовлену периферичним набряком паренхіми, що створює характерну ознаку «подвійної мішені». Наявність газу в абсцесі переконливо вказує на газоутворювальні штами. Варіанти лікування гнійних абсцесів печінки включають антибіотикотерапію та черезшкірне або відкрите дренирування. У пацієнтів із поодинокими невеликими абсцесами печінки (<3 см) можна застосовувати лише тривалу антибіотикотерапію >3 тижні. Черезшкірне катетерне дренирування в поєднанні з антибіотиками забезпечує успіх у понад 97% пацієнтів зі швидким клінічним покращенням. У дослідженні за участю 40 пацієнтів із гнійними абсцесами печінки діаметром >10 см черезшкірне дренирування було успішним у 98% випадків; 1 пацієнт потребував подальшого відкритого дренирування, 3 пацієнти – вторинного черезшкірного дренирування. Незначні ускладнення спостерігалися у 25% учасників, 1 випадок був летальним. За відсутності ефекту від указаних методів лікування або в разі складних багатолокулярних абсцесів, абсцесів із перегородками чи перитонітом показане відкрите хірургічне дренирування.

Амебний абсцес – найпоширеніший позакишковий прояв амебіази. Клінічно визначаються гепатомегалія, біль у правому підребер'ї, діарея; в анамнезі – поїздки в ендемічні регіони; результати серологічного дослідження позитивні. На відміну від піогенних абсцесів, амебні абсцеси досить

ефективно лікуються пероральним метронідазолом протягом 7-10 днів. Черезшкірне або хірургічне дренування може знадобитися в 15% випадків для лікування поверхневих абсцесів, що збільшуються (високий ризик розриву), бактерійних суперінфекцій або за відсутності ефекту від метронідазолу.

Кандидозні абсцеси зазвичай трапляються в пацієнтів з ослабленим імунітетом. КТ демонструє множинні ураження низької інтенсивності з типовим інтенсивним краєм і частим ураженням селезінки. За відсутності ефекту від дренування та прийому антибіотиків широкого спектра слід розглянути антимікотичну терапію на ранніх стадіях, до початку фунгемії.

● Ехінококові кісти ●

Гідатидна хвороба печінки – це ендемічна паразитарна інфекція, спричинена метацестодами (личинкова стадія) *Echinococcus granulosus* унаслідок перорального споживання зараженої їжі. У тонкій кишці личинки проникають у кровотік і мігрують у тканини. Основними органами-мішенями є печінка й легені, де виникають гідатидні кісти. Кіста складається із зовнішнього шару (адвентиція), середньої ламінованої мембрани (ектоциста) та внутрішнього зародкового шару. Ектоциста та внутрішній зародковий листок формують ендодисту. На периферії материнської кісти з часом виникають дочірні кісти, формуючи складну кісту. Тривалий час (місяці – роки) ехінококові кісти (ЕК) залишаються безсимптомними. Клінічні прояви включають біль у правому верхньому квадранті, анорексію, механічну жовтяницю та свербіж. Розрив кісти з витіканням умісту асоціюється із серйозною імунологічною реакцією, опосередкованою імуноглобуліном Е, яка проявляється лихоманкою, свербінням, еозинофілією та загрозливою для життя анафілактичною реакцією. Іншими можливими ускладненнями розриву ЕК є вторинний гідатидоз, сепсис і гострий холангіт. ЕК, які сполучаються із жовчаними протоками, зазвичай неактивні; в рідкісних випадках можливе позапечінкове розширення з ураженням прилеглих внутрішніх органів верхньої частини живота.

Смертність від ЕК становить 2-5%, що підкреслює важливість точної діагностики. Діагноз встановлюється за допомогою серологічного дослідження та відповідних методів візуалізації. Чутливість тестів на антиехінококові антитіла сягає 97%, але цей метод не диференціює активну та раніше перенесену інфекцію; крім того, в 30-40% пацієнтів антитіла не виявляються. Визначення ехінококового антигена має варіабельний діапазон чутливості (33-85%), що перешкоджає його використанню в клінічній

практиці. Тож основним методом діагностики ЕК є візуалізація.

Початковим методом візуалізації є УЗД, що дає змогу оцінити кількість, локалізацію, внутрішню структуру та наявність ускладнень, керувати терапевтичними рішеннями, класифікуючи ЕК на активні, перехідні й неактивні, а також застосовується для подальшого спостереження за пацієнтом.

Неофіційна робоча група ВООЗ із класифікації ехінококів (WHO-IWGE) стандартизувала систему класифікації ЕК 2001 року, поділивши їх на три групи: активні (CE1 і CE2), перехідні (CE3), неактивні (CE4 та CE5). Клас CE1 – однолокулярні кісти з однорідним анехогенним умістом, видимою стінкою й ознакою «сніжинки»; CE2 – багатолокулярні кісти з множинними перегородками, дочірніми кістами й ознакою «бджолиного стільника». Клас CE3 включає кісти, які вважаються дегенеративними та надалі поділяються на CE3a – однолокулярні накопичення рідини з мембраною відокремленої ендодисти, що плаває (ознака «водяної лілії»); CE3b – переважно тверді кісти з дочірніми кістами. До класу CE4 належать кісти з гетерогенним гіпо- або гіперехогенним дегенеративним умістом і дочірніми кістами; до класу CE5 – кісти з товстою кальцифікованою стінкою.

Методи КТ і МРТ допомагають у діагностиці піддіафрагмальних і позаабдомінальних кіст. КТ дає змогу виявити розташування та глибину кісти в паренхімі печінки, наявність кальцинованих стінок (у 50% випадків) і дочірніх кіст (у 75% пацієнтів), що полегшує рішення щодо хірургічного втручання. КТ-ознаки ЕК 1-го типу: чітко окреслені однолокулярні кістозні ураження без посилення (щільність води), що імітують ПКП. ЕК 2-го типу поділяються на підтип IIA – кістозні ураження з круглими дочірніми кістами, розташованими на периферії, зазвичай меншої інтенсивності, ніж материнська кіста; підтип IIB – більші дочірні кісти неправильної форми, які займають майже всю материнську кісту, залишаючи між собою гіперщільну рідину, що створює вигляд «розетки»; підтип IIIC – гіперщільне, кругле або овальне внутрішньопечінкове утворення з розсіяними кальцифікатами й окремими дочірніми кістами (рис. 4А, В). Кальцифікація кісти видається гіперщільною на КТ, зазвичай криволінійна чи кільцеподібна, спочатку в перицисті, на пізніх стадіях хвороби – цілковита.

Типові МРТ-ознаки ЕК: 1) обідок із низькою інтенсивністю сигналу (ознака «обідка») на T2WI, утворений шарами перицисти й ендодисти інтактної кісти; 2) помітно гіперінтенсивний гідатидний матрикс на T2WI («гідатидний пісок»); 3) дочірні кісти видаються ізоінтенсивними до материнської кісти на T2WI та гіпоінтенсивними або ізоінтенсивними до гідатидного матриксу на T1WI та T2WI відповідно,

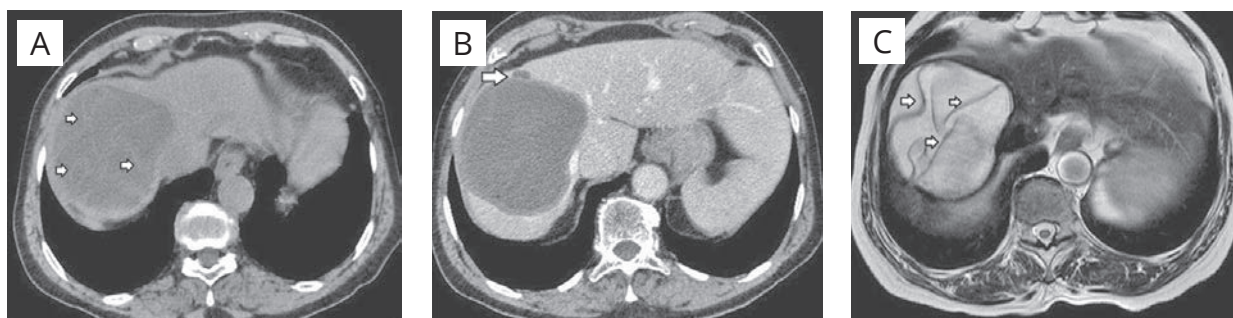


Рис. 4. Ехінококова кіста печінки в жінки 40 років

Примітки. Поперечні без контрасту (А) та контрастні (В) КТ-зображення демонструють велике, чітко окреслене кістозне утворення в правій частці печінки. Всередині утворення виявляються внутрішні гіперщільні мембрани, що плавають (маленькі білі стрілки); на периферії видно маленьку круглу дочірню кісту (велика біла стрілка). Аксиальне Т2-зображення (С) тієї самої пацієнтки: гіперінтенсивне утворення з відокремленими мембранами з низьким сигналом (маленькі стрілки), які плавають усередині кісти; кіста оточена гіпоінтенсивним ореолом, що відповідає перицисті.

якщо є життєздатними; 4) відокремлені мембрани ЕК, що плавають, – темні утворення на T1WI та T2WI (ознака «змій» – рис. 4С); 5) кальцифікати, що мають вигляд зон виключення сигналу.

Методом вибору для виявлення ураження жовчних шляхів та/або судин, розриву стінки кісти й суперінфекції є КТ. До неспецифічних ознак інтрабіліарного розриву відносять зміни в архітектурі ЕК, розширення жовчних шляхів, наявність повітря, рівнів повітря-рідина чи жирової рідини всередині кісти. МРТ і МРХПГ у режимі T2 також корисні для діагностики розриву інтрабіліарної ЕК. Погано окреслене кістозне ураження, надмірно розширений обідок і плямисті, гетерогенно посилені ділянки поблизу ураження, наявність газу або рівнів повітря-рідина всередині кісти на КТ у поєднанні з відповідним клінічним сценарієм указують на суперінфекцію ЕК.

ЕК 1-го типу та біліарні МКН мають багато спільних радіологічних характеристик із ПКП. У разі однокістозних уражень печінки слід пам'ятати, що симптоматичні кісти, які швидко збільшуються, треба диференціювати з МКН та ЕК; відповідно, діагностичні тести мають включати антиехінококові антитіла, особливо якщо в анамнезі було перебування в ендемічних регіонах.

Вибір оптимального лікування ЕК печінки залежить від ступеня ураження органів, кількості та розміру кіст, їхнього зв'язку із жовчними шляхами, наявності супутньої бактерійної інфекції та/або внутрішньокістозного крововиливу. Можливі опції включають три методи лікування: 1) системна хіміотерапія мебендазолом/альбендазолом; 2) хірургічні методи (від видалення кісти до великої гепатектомії); 3) черезшкірна пункція, аспірація, ін'єкція та повторна аспірація (метод PAIR) під контролем УЗД. Пацієнтів із невеликими ЕК (<5 см) зазвичай лікують протигельмінтними засобами з клінічним спостереженням. У дослідженні, яке оцінювало

таку спостережну стратегію, 97,4% ЕК залишалися неактивними впродовж 2 років.

Хірургічні втручання можуть бути відкритими та лапароскопічними, консервативними та радикальними. Консервативні методи включають дренаж і розкриття кісти з оментопластикою або без неї. При фенестрації кісту розкривають, після ін'єкції гіпертонічного розчину вміст кісти аспірують. Радикальні процедури включають тотальну перицистектомію та малу або велику гепатектомію. Бензимідазол завжди вводять перед будь-яким типом операції для стерилізації кісти та зниження ризику анафілактичної реакції. Метод PAIR передбачає черезшкірну пункцію, аспірацію кісти, ін'єкцію гіпертонічного розчину та/або 100% спирту й повторну аспірацію. Метод показаний, коли діаметр кісти становить 5-10 см, за неможливості проведення або невдачі попереднього хірургічного втручання. PAIR найкраще проводити під постійним УЗ- або КТ-контролем із застосуванням бензимідазолу. Частка одужання після лапароскопічного втручання становила 98,7%, після PAIR і хіміотерапії – 97,5%. Спостереження рекомендовано що 6 місяців упродовж перших 2 років, надалі раз на рік залежно від клінічної ситуації.

ЗАПАЛЬНІ (ПЕРИБІЛІАРНІ) КІСТИ

Перибіліарні кісти – це множинні двобічні кістозні ураження (0,2-2,5 см), які виникають унаслідок порушення перипортального кровотоку та перипортального запалення в циротичній печінці або внаслідок генетичних змін за спадкових фіброзно-кістозних захворювань. Ці ураження розташовані переважно навколо злиття печінкових протоків, без сполучення із жовчним деревом. Вони не потребують лікування, проте важливо встановити правильний діагноз, оскільки хибна діагностика злоякісного ураження може спричинити відмову

або затримку з трансплантацією в пацієнтів із термінальною стадією хвороби печінки.

УСКЛАДНЕНІ ПКП (ГЕМОРАГІЧНІ АБО ІНФІКОВАНІ)

Внутрішньокістозний крововилив (найчастіше ускладнення ПКП) або інфекція ПКП зрештою призводять до складних кістозних уражень, які зазвичай неможливо відрізнити від пухлин. Клінічні прояви включають біль і гарячку. На УЗД ускладнення видаються гіпоехогенними з товстою стінкою, детритом і дистальним акустичним посиленням без внутрішньої васкуляризації. КТ-зображення геморагічних кіст варіює від ПКП із внутрішнім геморагічним компонентом у вигляді «язиків полум'я» до складніших кістозних утворень із товстою фіброзною капсулою, внутрішніми перегородками та стінковими вузлами. Інфіковані ПКП демонструють посилене потовщення стінки, рівень рідини-рідини чи внутрішньокістозні бульбашки газу на КТ. Геморагічний або білково-казеозний уміст не посилюється на МРТ. Однак у гострому стані геморагічні кісти є гіперінтенсивними в режимах T1 і T2. Через декілька місяців вони можуть видаватися гіперінтенсивними в режимі T1; окрім того, можна побачити перегородки, вузлики на стінці та внутрішній детрит. Для діагностики внутрішньокістозного крововиливу точнішими вважаються УЗД та МРТ. Для виявлення активної екстравазації геморагічного вмісту в черевну порожнину внаслідок розриву стінки кісти краще застосовувати КТ.

Геморагічні кісти зазвичай лікуються консервативно. Антикоагулянти й антиагреганти тимчасово припиняють і відновлюють через 7-15 днів або 3 дні відповідно після припинення активної кровотечі. Емболізація або хірургічне втручання показані в разі неконтрольованого розриву ПКП або гемодинамічної нестабільності. ¹⁸ФДГ-ПЕТ-КТ демонструє підвищене поглинання ФДГ оболонкою кісти порівняно з нормальною паренхімою печінки та може використовуватися для підтвердження діагнозу інфікованих кіст у складних випадках. Стандартом лікування інфікованих кіст печінки є фторхінолони та цефалоспорины III покоління спочатку парентерально, надалі тривало перорально (загалом 4-6 тижнів). Проте для цілковитого вилікування більшість інфікованих кіст потребують додаткового черезшкірного дренивання. Основні показання до черезшкірного дренивання: діаметр кісти >5 см; відсутність відповіді на антибіотики через 48 годин; наявність газу всередині кісти на КТ/МРТ; пацієнти з ослабленим імунітетом.

РІДКІСНІ ТА ВРОДЖЕНІ КІСТИ ПЕЧІНКИ

Фіброзно-полікістозні хвороби печінки – це унікальний спектр патологічних аномалій, спричинених порушенням розвитку ембріональної протокової пластинки. Зазвичай уроджені кістозні ураження виникають у внутрішньо- або позапечінкових жовчних протоках, спричиняючи розвиток панкреатиту, холангіту, літіазу та злоякісних пухлин. Залежно від часу ураження протокової пластинки вроджені кістозні ураження доволі різноманітні: жовчні гамартоми; автосомно-домінантний полікістоз печінки (>20 печінкових кіст), хвороба Каролі (ураження 4-го типу за класифікацією Тодані) та кісти холедоха. Ці ураження варто враховувати при диференціації складних кістозних уражень печінки; в разі ускладнення крововиливом, бактерійною суперінфекцією або інтракістозним розвитком неопластичних уражень їх слід лікувати, як обговорювалося раніше. Полікістоз печінки зі стисненням жовчних протоків, печінкових вен, нижньої порожнистої вени, ворітної вени (спричиняє портальну гіпертензію) або прилеглих внутрішніх органів може потребувати відкритої чи лапароскопічної фенестрації множинних кіст печінки або гепатектомії. При тяжкій печінковій декомпенсації, асциті, недостатньому харчуванні, закупорці судин або в разі, коли резекція не вдається чи вважається недоцільною, показано ортотопічну трансплантацію печінки.

ВИСНОВКИ

Комплексні кістозні ураження печінки дедалі частіше виявляються в безсимптомних осіб або під час обстеження з приводу неспецифічних абдомінальних симптомів, що спонукають пацієнтів звертатися по хірургічну допомогу. Вони охоплюють спектр станів, який включає непухлинні утворення, доброякісні та злоякісні пухлини. Складні кістозні ураження печінки є причиною численних діагностичних і терапевтичних дилем для гепатобілярних спеціалістів – радіологів, патологів, гастроентерологів, гепатологів і хірургів. Характеристики кіст печінки, які допомагають їх класифікувати, включають наявність перегородок, посилені потовщені стінки, ущільнення/вузлики в стінці, кальцинати та якість кістозної рідини з детритом або без нього. За підозри на основну злоякісну пухлину випадок слід обговорити на засіданні онкологічної міждисциплінарної команди. У разі злоякісного новоутворення або дисплазії високого ступеня хірургічні варіанти включають радикальну резекцію й енуклеацію відповідно до локалізації кісти та стану пацієнта. Коли характеристики візуалізації нетипові

або непереконливі, варто проводити регулярний короточасний моніторинг, використовуючи методи візуалізації з високою роздільною здатністю (рис. 5). На сьогодні тривають дослідження патогенезу

та прогресування складних кістозних уражень печінки, які допоможуть знайти клінічно значущі молекулярні маркери для покращення діагностики та класифікації.

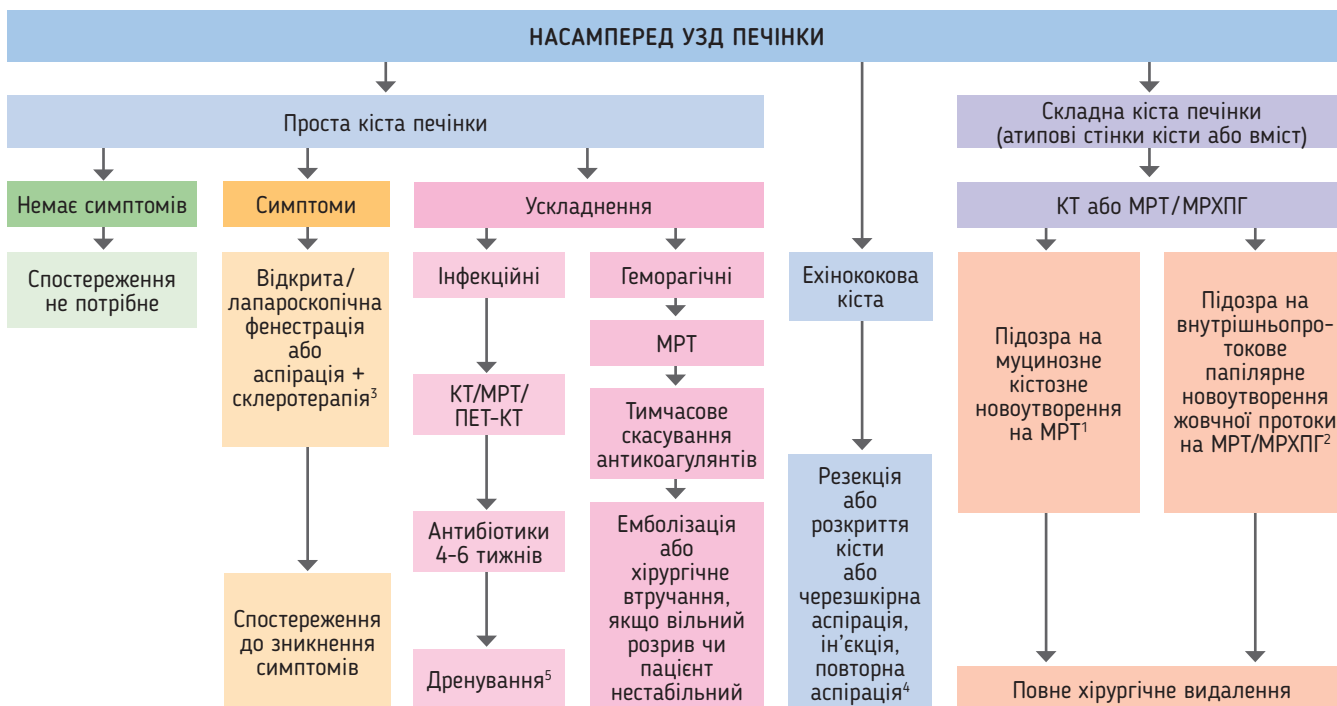


Рис. 5. Алгоритм лікування кістозних уражень печінки

Примітки. ¹ Поєднання ≥ 1 великого критерію (товста перегородка чи вузли) та ≥ 1 малого критерію (проксимальне розширення жовчних шляхів, тонка перегородка, внутрішній крововилив, перфузійні зміни, < 3 супутні кісти).

² Вогнищеве кістозне розширення, що сполучається із жовчними протоками, + солідний компонент. ³ Аспірація та склеротерапія як другий вибір переважно для пацієнтів, яким не можна провести хірургічне втручання. ⁴ Черезшкірна аспірація, ін'єкція, повторна аспірація для ЕК діаметром 5-10 см, за неможливості проведення або відсутності ефекту від хірургічного втручання. ⁵ Діаметр кісти > 5 см, відсутність реакції на антибіотики через 48 годин, наявність газу всередині кісти на абдомінальній КТ або МРТ, вразливі пацієнти з ослабленим імунітетом.

Література

Baltagiannis E.G., Tsili A., Goussia A., Glantzouni A., Frigkas K., Charchanti A., Glantzounis G.K., Gomatos I.P. Complex cystic liver lesions: classification, diagnosis, and management. Ann. Gastroenterol. 2024; 37 (3): 255-265. doi: 10.20524/aog.2024.0876.

ПІДХОДИ ДО КОРЕКЦІЇ ВІДСУТНОСТІ СКОРОЧЕНЬ СТРАВОХОДУ: ЧИ МОЖЕМО МИ ЗРОБИТИ КРАЩЕ?

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Тетяна Можина

За Чиказькою класифікацією, відсутність скорочень (ВС) стравоходу є основним порушенням його моторної функції, котру визначають як повну ВС поряд із нормальним розслабленням нижнього стравохідного сфінктера (НСС) та інтегральним тиском розслаблення (ІТР) (рис.) [1, 2]. Діагноз ВС ґрунтується на результатах манометрії з високою роздільною здатністю (МВРЗ).

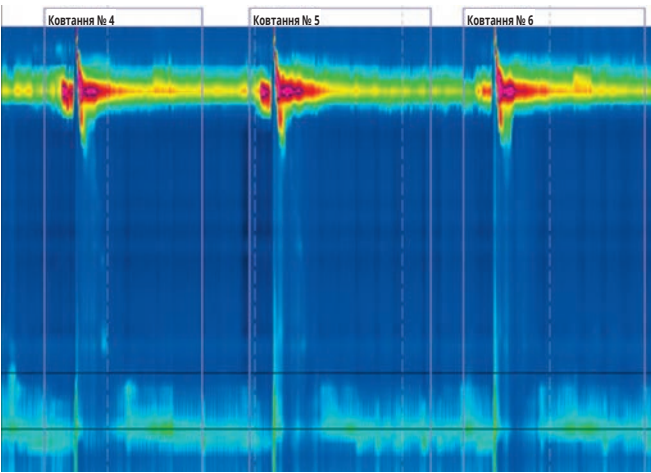


Рис. Типові результати МВРЗ у пацієнта з ВС (наведено дані трьох ковтальних рухів)

Ахалазія 1-го типу являє собою інший розлад, який також характеризується ВС стравоходу та може імітувати ВС [2]. Ахалазії 1-го типу притаманне порушення розслаблення НСС, саме ця ознака дає змогу відрізнити її від ВС; зазначені два різні стани можуть мати спільні клінічні прояви та результати манометрії. Проведення додаткових досліджень (ковтання барію, застосування технології EndoFLIP) може бути необхідним для встановлення правильного діагнозу, якщо при МВРЗ отримано пограничні значення [2]. У пацієнтів із ВС спостерігають втрату перистальтичного резерву при багаторазовому швидкому ковтанні під час МВРЗ [3].

ВС асоціюється з іншими хворобами та станами. ВС може бути ідіопатичною, а також виникати при патології сполучної тканини, ревматологічних/автоімунних захворюваннях (склеродермія), нервово-м'язових розладах (розсіяний склероз, м'язова дистрофія), цукровому діабеті 1-го типу, після променевої терапії, при довгосегментному стравоході Барретта чи тяжкому рефлюкс-езофагіті

(ступінь D за Лос-Анджелеською класифікацією), прийомі деяких ліків (стероїди, опіати, антихолінергічні засоби, імунодепресанти), після перенесених інфекцій (поліомієліт, хвороба Шагаса, інфекційний мононуклеоз, вірус імунодефіциту людини) та хірургічних процедур (міотомія за Геллером, пероральна ендоскопічна міотомія) [4] (табл. 1).

ТАБЛИЦЯ 1. Причини ВС стравоходу

Ревматологічні/автоімунні хвороби	Склеродермія, саркоїдоз, амілоїдоз, артрит, системний червоний вовчак, міопатичні хвороби
Нервово-м'язові розлади	Розсіяний склероз, м'язова дистрофія
Метаболічні	Цукровий діабет 1-го типу
Локалізовані запальні / фіброзні хвороби	Довгосегментний стравохід Барретта, тяжкий рефлюкс-езофагіт, пострадіаційна терапія
Медикаментозні	Стероїди, опіати, антихолінергічні засоби, імунодепресанти
Постінфекційні	Поліомієліт, хвороба Шагаса, інфекційний мононуклеоз, вірус імунодефіциту людини
Після операційних утручань	Міотомія за Геллером, пероральна ендоскопічна міотомія
Ідіопатичні	

Пацієнти з ВС часто страждають на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ). Ерозивний езофагіт (ЕЕ) є поширеним явищем у разі ВС і спостерігається в 65% хворих на склеродермію з ВС і супутнім ураженням стравоходу [6]. Потенційні симптоми рефлюксу, притаманні тяжкому ЕЕ, ВС, стриктурі та кандидозу стравоходу, синдрому Барретта, аспірації чужорідного тіла, раку стравоходу й мальнутриції, здатні негативно впливати на якість життя [6, 7]. У цьому огляді наведено сучасні терапевтичні підходи до лікування ВС і його ускладнень з акцентом на терапію ГЕРХ, нутритивну підтримку та потенційну роль ендоскопічних/хірургічних утручань.

ЛІКУВАННЯ GERX ТА ЕЕ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВС

Основою лікування GERX у хворих із ВС є інгібітори протонної помпи (ІПП), але питання щодо стандартної рекомендованої дози ІПП, їхньої довгострокової ефективності, необхідності комбінованої терапії потребують подальшого вивчення [13]. У літературі відсутні спеціальні дослідження, проведені за участю пацієнтів із ВС. Hendel і співавт. продемонстрували добру ефективність омепразолу в контролюванні симптомів GERX і зменшенні тяжкості ЕЕ у хворих на склеродермію. Однак повне загоєння ЕЕ не досягнуто в 50% випадків, оскільки рефлюкс продовжував існувати одночасно з основним розладом моторики [30]. В одному дослідженні доведено, що лансопразол (30 мг) ефективно контролює симптоми GERX протягом 6 місяців у хворих на склеродермію; проте цей ефект не зберігався через 6 місяців [31]. Muro та співавт. вивчали ефективність рабепразолу (10 мг) при склеродермії у хворих на GERX і ЕЕ за допомогою валідованого опитувальника та встановили, що рабепразол достовірно зменшує виразність симптомів GERX через 4 і 8 тижнів лікування [32]. У клінічній практиці часто використовується подвійна доза ІПП для контролю симптомів GERX та ЕЕ, хоча доказів на користь такого підходу небагато [33-36].

Калій-конкурентні блокатори секреції соляної кислоти (К-КБК) діють шляхом інгібування шлункової воднево-калієвої АТФази. До цього класу відносять фексупразан, кеверпразан, ревапразан, тегопразан і вонопразан; інші представники групи К-КБК (лінапразан, застапразан) перебувають на стадії розроблення. Нині вонопразан є найвідомішим і найвивченішим препаратом із групи К-КБК [37]. Це пероральний К-КБК, схвалений для лікування ЕЕ. Вонопразан визнаний ефективним у лікуванні ЕЕ та зіставним із лансопразолом за результативністю [37]. В аналізах *post hoc* пацієнти з тяжким езофагітом (ступінь С або D за Лос-Анджелеською класифікацією) мали кращі результати при прийомі вонопразану, ніж у разі застосування лансопразолу.

Ефективність комбінованої терапії рідко аналізується у хворих на склеродермію та GERX. У дослідженні Fooshaegheo і співавт. узяли участь 148 хворих на склеродермію та GERX, які частково відповідали на терапію ІПП [39]. Автори порівнювали комбінацію ІПП з домперидоном або альгіновою кислотою; вони дійшли висновку, що комбінована терапія є ефективною в більшості випадків. Однак у 20% пацієнтів не спостерігали жодного покращення [39]. Сукральфат, який складається із сульфату сахарози та гідроксиду алюмінію, часто використовують як додаткову терапію для контролю рефлюксу

й ЕЕ. Один метааналіз, у якому спостерігали за хворими на GERX та ЕЕ (43 статті, 7635 пацієнтів), довів, що загальна частота одужання при застосуванні сукральфату становить $39,2 \pm 22,4\%$ (95% довірчий інтервал 3,6-74,8%) [40].

Утворення пептичних стриктур стравоходу є значним ускладненням хронічної GERX, яке посилює симптоми дисфагії. Застосування ІПП знижує частоту виникнення стриктур стравоходу. При виявленні пептичної стриктури доцільно призначати ІПП та проводити ендоскопічну дилатацію [41].

Отже, GERX та ЕЕ є дуже поширеними в пацієнтів із ВС, а ІПП залишаються наріжним каменем лікування цих пацієнтів.

ПРОКІНЕТИКИ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВС

Існує обмежена кількість доказів доцільності застосування прокінетиків у пацієнтів із ВС. Більша частина сучасних знань щодо ефективності прокінетиків в осіб із патологією стравоходу походить із досліджень, проведених за участю пацієнтів, результати манометрії яких відрізнялися від ВС. Тому в цьому огляді ми лише припускаємо їхню потенційну ефективність у разі ВС. Хоча прокінетики здатні забезпечити певне полегшення симптомів за легких стадій неврологічних/міопатичних порушень, на пізніх стадіях, які характеризуються розвитком фіброзу (що притаманно ВС), прокінетична терапія є неефективною в покращенні моторики стравоходу [42, 43].

Прокінетики являють собою різноманітну групу препаратів, які впливають на нейромедіатори, що відповідають за скоротливість гладких м'язів; до них належать антагоністи допаміну (метоклопрамід, домперидон), антагоністи серотоніну (буспірон, пруклоприд, мосаприд) і агоністи рецепторів мотиліну (еритроміцин) [44]. Прокінетики позитивно впливають на НСС і перистальтику стравоходу, збільшуючи амплітуду його скорочень. Однак більшість із цих засобів мають високий ризик виникнення побічних ефектів, особливо при тривалому застосуванні, в тому числі серйозних, включаючи зупинку серця й екстрапірамідні симптоми. Тому більшість наявних доказів отримані в короткострокових клінічних дослідженнях із невеликою кількістю пацієнтів і низькою якістю доказів.

У здорових добровольців антагоністи допамінових рецепторів-2 збільшують скорочення стравоходу (метоклопрамід) і покращують базальний тонус НСС (домперидон, метоклопрамід). Незважаючи на це, вони не змогли покращити моторику тіла стравоходу в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні в пацієнтів з ЕЕ [45].

Серотонінергічні засоби є прокінетичними препаратами, які покращують моторику стравоходу,

впливаючи на пресинаптичні 5-HT_{1A}-рецептори (буспірон) або на постсинаптичні 5-HT₄-рецептори (прукалоприд, ітоприд, мосаприд), що забезпечує підвищення вивільнення ацетилхоліну з кишкових нервів, стимулювання перистальтики стравоходу завдяки активності мускаринових рецепторів. Прукалоприд покращує швидкість випорожнення шлунка в здорових осіб, посилює перистальтику та зменшує час впливу шлункової кислоти на слизову стравоходу в осіб із GERX і вповільненою моторикою стравоходу [46]. Агоніст мотиліну, макролідний антибіотик еритроміцин здатний активувати мотилінові рецептори на гладком'язових волокнах. Внутрішньовенне введення еритроміцину хворим на цукровий діабет із гіпомоторикою стравоходу сприяло збільшенню часу стравохідного транзиту (за даними езофагогастральної сцинтиграфії) та покращенню скорочень стравоходу [47, 48]. Прийом цього препарату пов'язаний із ризиком розвитку серйозних серцевих побічних ефектів (подовження інтервалу QT), швидкої тахіфілаксії, що робить непридатним його тривале застосування.

Отже, ефективність прокінетиків здебільшого вивчали в короткотривалих дослідженнях за участю невеликої кількості пацієнтів зі зниженням скоротливості стравоходу. Жоден із досліджуваних препаратів не сприяв покращенню показників манометрії, нівелюванню симптомів із боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в пацієнтів із ВС порівняно з плацебо (табл. 2).

ТАБЛИЦЯ 2. Потенційні підходи до терапії ВС стравоходу

Прокінетики	Метоклопрамід, домперидон
Серотонінові засоби	Буспірон, прукралоприд, мосаприд, ітоприд
Агоністи мотилінових рецепторів	Еритроміцин
Корекція харчування	Шлунковий/еюнальний зонд, парентеральне харчування
Ендоскопічний	Пероральна ендоскопічна міотомія
Хірургічний	Часткова фундоплікація
Електричний	Транскутанна електрична стимуляція

КОРЕКЦІЯ ХАРЧУВАННЯ

Пацієнти з порушеннями моторики стравоходу можуть страждати від дисфагії, що ускладнює адекватне споживання калорій і білків. Нездатність макро- та мікроелементів дістатися шлунка здатна призвести до недоїдання [56]. Нутритивна підтримка важлива для покращення результатів лікування ВС і підтримання росту в дітей [56, 57]. Усіх пацієнтів із позитивними результатами скринінгу нутритивної недостатності рекомендується направити до кваліфікованого дієтолога/нутриціолога [56, 58],

який має розробити дієту, збалансовану за рідиною, білками, жирами та вуглеводами відповідно до віку, ваги й індивідуальних особливостей пацієнта [57].

Загалом ентеральне харчування перевершує парентеральне, оскільки воно дає змогу зберегти функцію кишківника, архітектуру слизової оболонки, кишково-асоційовану лімфоїдну тканину та кишкову мікробіоту, знизити вартість і тривалість перебування в стаціонарі, зменшити кількість інфекційних ускладнень [57]. Якщо пероральний прийом їжі не переноситься, ентеральне харчування треба здійснювати через назогастральний зонд, що знижує ризик аспірації [56]. У пацієнтів із тяжким порушенням гастроінтестинальної моторики / протипоказаннями до ентерального харчування парентеральне харчування є ефективним методом лікування рефрактерної мальнутриції.

ЕНДОСКОПІЧНЕ, ХІРУРГІЧНЕ ТА ТРАНСКУТАННЕ ЛІКУВАННЯ

Пацієнти з ВС часто мають симптоми рефлюксу/дисфагії [28, 60]. Нещодавнє дослідження показало, що хворі з рефлюксом мають нижчий ІТР, що підтверджує його здатність спричиняти рефлюкс шлункового вмісту в стравохід [60]. З іншого боку, пацієнтам із домінуютьною дисфагією притаманний вищий ІТР (хоча він усе-таки перебуває в межах норми), що зумовлює застрягання їжі в стравохідно-шлунковому переході. Ці відмінності в ІТР свідчать про те, що втручання на стравохідно-шлунковому з'єднанні (міотомія в пацієнтів із дисфагією та відносно високим внутрішньочеревним тиском або фундоплікація в пацієнтів із рефлюксом і низьким ІТР) може мати фізіологічне підґрунтя для віднесення таких пацієнтів до ВС [60].

ВИСНОВКИ

Нещодавні дослідження покращили наше розуміння ВС, розладу моторики стравоходу, який часто недооцінюють. Однак досі бракує якісних доказів щодо ефективності лікування, основою якої залишаються агресивна терапія ІПП для нівелювання ознак рефлюксу й ЕЕ, дієтотерапія та модифікація способу життя. Інші препарати, як-от прокінетики, мають невелику доказову базу на підтримку їх використання. Існує обмежена кількість досліджень, у яких продемонстровано ефективність таких втручань, як фундоплікація, в лікуванні ВС. Проведення проспективних клінічних досліджень, у яких вивчатиметься ефективність зазначених способів лікування, безумовно, є виправданим.

Література

Mari A., et al. Approach to esophageal absent contractility: can we do better? Ann. Gastroenterol. 2024. doi: 10.20524/aog.2024.0860.



Чам 5 років! ■ Чам 5 років! ■ Чам 5 років! ■ Чам 5 років!

МИ РОБИМО СКЛАДНЕ
ЗРОЗУМІЛИМ,
ПРАЦЮЮЧИ НА РЕЗУЛЬТАТ!



*Ексклюзивно
Професійно
Сучасно*



ПРОСТІ АЛГОРИТМИ
ВАШИХ ДІЙ
ДЛЯ ПОВСЯКДЕННОЇ ПРАЦІ



e-mail: doctorstar7111@gmail.com
<https://doctorstar.com.ua>

Дуспаталін® – контроль над спазмом і болем протягом 24 годин^{*,1,2}



- ✓ Діє на спазм та біль та зберігає нормальний тонус гладко-м'язових клітин^{1,**}
- ✓ Оригінальний препарат мебеверину
- ✓ Селективна дія проти спазму та болю^{1,***}

* Згідно з інструкцією до медичного застосування, при прийомі Дуспаталін® капсули пролонгованої дії 200 мг по 1 капсулі 2 рази на день

** Усуває спазм без пригнічення нормальної моторики кишечника

*** Міотропний спазмолітик з прямою дією на гладку мускулатуру шлунково-кишкового тракту

1. Інструкція до медичного застосування Дуспаталін®

2. Toporkov A.C. Effectivnost' selectivnyh miotropnyh spazmolitikov dlya kupirovaniia abdominalnoy boli. RMZh. 2011; 28:1752

Коротка інформація про лікарський засіб ДУСПАТАЛІН®, капсули пролонгованої дії, тверді, по 200 мг

Реєстраційне посвідчення МОЗ України: №UA / 8813/02/01, дійсне безстроково.

Лікарська форма. Капсули пролонгованої дії, тверді.

Склад. 1 капсула містить мебеверина гідрохлориду 200 мг.

Фармакотерапевтична група: засоби, що застосовуються при функціональних шлунково-кишкових розладах. Синтетичні антихолінергічні засоби, естерифіковані третинні аміни.

Код АТС: A03A A04.

Показання. Дорослі та діти віком від 10 років: симптоматичне лікування абдомінального болю і спазмів, розладів кишечника і відчуття дискомфорту в області кишечника при синдромі подразненого кишечника; лікування шлунково-кишкових спазмів вторинного генезу, спричинених органічними захворюваннями.

Протипоказання. Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого з неактивних компонентів препарату.

Спосіб застосування та дози. Капсули запивати достатньою кількістю води (не менше 100 мл). Не рекомендується розжовувати в зв'язку з тим, що покриття капсули призначене для забезпечення механізму пролонгованого вивільнення. Дорослим і дітям від 10 років приймати по 1 капсулі 2 рази на добу (вранці і ввечері). Тривалість застосування не обмежена.

Побічні реакції. Повідомлялося про наступні побічні реакції, які виникали спонтанно протягом постмаркетингового застосування. Частоту за наявними даними точно визначити неможливо. Кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя і висип. Гіперчутливість (анафілактичні реакції).

Передозування. При передозуванні теоретично може спостерігатися збудження центральної нервової системи. У випадках передозування мебеверина симптоми були відсутні або вони були легкими і швидко зникали. Симптоми передозування, що спостерігалися, були неврологічного або кардіоваскулярного походження. Специфічний антидот не відомий. Рекомендовано симптоматичне лікування.

Застосування в період вагітності або годування груддю. Дуспаталін® не рекомендується застосовувати під час вагітності та в період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Проводилися дослідження взаємодії з алкоголем. Дослідження in vitro та in vivo на тваринах продемонстрували відсутність будь-якої взаємодії препарату Дуспаталін® і етанолу.

Категорія відпуску. За рецептом.

Повна інформація про препарат знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дуспаталін® від 05.06.2018 р.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ, ДЛЯ ПОШИРЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

За додатковою інформацією Ви можете звернутися до ТОВ «Абботт Україна»: 01010, м. Київ, вул. Князів Острозьких 32/2. Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81.

Для публікації у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, медичних установ.